

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG DER FRÜH EINSETZENDEN
GLUKOSETOLERANZSTÖRUNG WÄHREND DES IMPLANTATIONSFENSTERS BEI ART*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Johanna Schindler

2017

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG DER FRÜH EINSETZENDEN
GLUKOSETOLERANZSTÖRUNG WÄHREND DES IMPLANTATIONSFENSTERS BEI ART*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Johanna Schindler

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hugo Segerer

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2017

Inhalt

1	Einleitung	4
1.1	Glukosestoffwechselstörungen und künstliche Befruchtung	4
1.2	Definition „Gestationsdiabetes mellitus“	5
1.3	Geschichtliche Entwicklung	5
1.3.1	Früh einsetzende Glukosetoleranzstörung	7
1.4	Epidemiologie	8
1.5	Risikofaktoren und unerfüllter Kinderwunsch.....	9
1.5.1	Polyzystisches Ovarsyndrom als Sterilitätsfaktor.....	11
1.6	Pathophysiologie	13
1.7	Labordiagnostik	14
1.8	Auswirkungen des Gestationsdiabetes auf Mutter und Kind.....	16
1.9	Therapeutische Optionen	18
1.9.1	Frühultraschall bei Gestationsdiabetes nach künstlicher Befruchtung	23
1.9.2	Ultraschallkontrollen bei Gestationsdiabetes und Weiterbehandlung	24
1.10	Behandlungsmethoden bei unerfülltem Kinderwunsch	24
1.10.1	Verfahren der assistierten Reproduktion.....	25
1.10.1.1	Intrauterine Insemination.....	25
1.10.1.2	In-vitro-Fertilisation	25
1.10.1.3	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....	26
1.10.1.4	Kryokonservierung („Kryo“) und Auftaubehandlung	26
1.10.2	Ovarielle Stimulation	26
1.10.2.1	Stimulationsprotokolle bei IVF und ICSI.....	27
1.10.3	Künstlicher Zyklus.....	29
1.11	Metformintherapie	30
2	Material und Methoden	32
2.1	Fragestellung und Ziel der Arbeit	32
2.2	Zusammensetzung der Patientenkollektive.....	32
2.2.1	Alter	33
2.2.2	Body-Mass-Index.....	33
2.2.3	Diabetes mellitus in der Familienanamnese und Z.n. Gestationsdiabetes	34

2.2.4	Geburt von einem Kind $\geq 4500\text{g}$, Totgeburt, Geburt von einem Kind mit kongenitalen Fehlbildungen und habituellem Abort	34
2.2.5	PCOS-Kriterien und Insulinresistenz.....	35
2.3	Laboruntersuchungen.....	35
2.3.1	Basisdiagnostik	35
2.3.2	Durchführung der Basis-oGTTs.....	37
2.3.2.1	Glukosestoffwechselstörung.....	38
2.3.2.2	Insulinresistenz.....	39
2.3.3	Testung auf Gestationsdiabetes.....	40
2.4	Verfahren der assistierten Reproduktion.....	42
2.5	Medikamente in der Fertilitätsbehandlung	42
2.6	Schwangerschaftsnachweis	44
2.7	Verwaltung der Patientendaten	45
2.8	Vorgehensweise bei der Datenerhebung.....	45
2.8.1	Erstellung der MedITEX-Tabelle	45
2.8.2	Einfügen der diagnostischen SS-oGTTs	45
2.8.3	Einfügen der Basis-oGTT-Werte	46
2.8.4	Anamnesedaten und Laborwerte.....	48
2.8.5	Finalisierung der MedITEX-Tabelle.....	48
2.9	Statistik.....	49
2.10	Ethikkommission	49
3	Ergebnisse	50
3.1	Patientencharakteristik	50
3.1.1	Risikofaktoren für Gestationsdiabetes	50
3.1.2	Anamnestic Angaben zu Schwangerschaften und Anzahl an Kindern	55
3.2	Auswertung der oGTTs.....	56
3.2.1	Auswertung des Basis-oGTTs mit Insulinresistenztestung	56
3.2.2	Auswertung der diagnostischen SS-oGTTs	58
3.2.3	Auswertung der diagnostischen SS-oGTTs in Abhängigkeit von den Ergebnissen des Basis-oGTTs.....	61
3.2.4	Zusammenhang von Insulin-, Glukosewerten, HOMA-Index und Insulinsensitivitäts-index mit auffälligen SS-oGTTs innerhalb des Implantationsfensters	62

3.3	Einfluss der Stimulationsbehandlung mit FSH auf die Entwicklung von Gestationsdiabetes innerhalb des Implantationsfensters.....	63
3.3.1	Deskriptive Statistik der FSH-Dosis	63
3.3.2	Logistische Regression	64
3.4	Klinische und intakte Schwangerschaften	65
3.4.1	Klinische Schwangerschaften	65
3.4.2	Intakte Schwangerschaften	66
3.4.3	Anzahl der Chorionhöhlen in Bezug auf die Anzahl transferierter Embryonen.	67
4	Diskussion	69
4.1	Epidemiologie des Gestationsdiabetes	69
4.2	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes.....	72
4.3	Screening auf Gestationsdiabetes.....	73
4.4	Einfluss der Stimulationsbehandlung mit FSH auf die Entwicklung von Gestationsdiabetes.....	76
4.5	Klinische Schwangerschaftsraten	78
5	Zusammenfassung.....	79
6	Abkürzungsverzeichnis	81
7	Abbildungsverzeichnis	83
8	Tabellenverzeichnis.....	84
9	Literaturverzeichnis.....	85
10	Anlagen	103
10.1	Ethikvotum der Universität Regensburg.....	103
10.2	Danksagung.....	105

1 Einleitung

1.1 Glukosestoffwechselstörungen und künstliche Befruchtung

In Deutschland bleibt statistisch gesehen etwa jedes siebte Paar ungewollt kinderlos (Süttlerin & Hoßmann, 2007). Dauerhaft kinderlos bleiben drei Prozent der Paare. Während das Robert-Koch-Institut ungewollte Kinderlosigkeit der Paare in Deutschland bei unter zehn Prozent ansetzt, schätzen Reproduktionsmediziner diese auf fünfzehn bis zwanzig Prozent. Dabei ist es wichtig, zwischen temporärer und dauerhafter Kinderlosigkeit zu unterscheiden (Strauß & Beyer, 2004) (Brähler, Stöbel-Richter, Huinink, & Glander, 2001) (Deutsches IVF Register, 2016).

Zur Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit steht vor allem die In-vitro-Fertilisation (IVF) zur Verfügung, die in derzeit 139 Zentren deutschlandweit angeboten wird. Seit 1996 sind in Deutschland schon über eine Millionen Behandlungszyklen dieser Methode der assistierten Reproduktion (ART) durchgeführt worden und dadurch über 230.000 Kinder auf die Welt gekommen (Deutsches IVF Register, 2016).

Die Schwangerschaftsrate nach künstlicher Befruchtung mit IVF betrug im Jahr 2015 in Deutschland durchschnittlich 31,9%. Etwa 20% der klinischen Schwangerschaften enden in einer Fehlgeburt (Deutsches IVF Register, 2016). Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt nach fünf IVF-Behandlungszyklen beträgt etwa 80% (Wade, Maclachlan, & Kovacs, 2015).

Aufgrund steigender Inzidenz des Gestationsdiabetes (Schwangerschaftszucker) gewinnt dieser zunehmend an Bedeutung (Kleinwechter, Update 2014 zu Diabetes und Schwangerschaft., 2014). Gerade für die Reproduktionsmedizin scheint die frühzeitige Diagnose und Therapie eines Gestationsdiabetes bedeutsam zu sein. Denn die wichtigen assoziierten Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentainsuffizienz (Schäfer, Vogel, Unger, Dupak, & Vetter, 1997), intrauteriner Fruchttod (Rackham, Paize, & Weindling, 2009), Frühgeburtlichkeit (Parantainen, Palomäki, Talolac, & Uotila, 2014) und Makrosomie (Harper, Tita, & Biggio, 2015) sind nach ART erhöht und führen zu einem schlechteren Schwangerschaftsausgang (Stern, et al., 2015) (Qin, et al., 2015) (Yang, Li, Li, & Zhang, 2014) (Wen, et al., 2012) (Shevell, et al., 2005).

1.2 Definition „Gestationsdiabetes mellitus“

„Gestationsdiabetes mellitus“ (GDM, Diabetes mellitus Typ 4) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Entsprechend der S3-Leitlinie ist die Diagnose bereits mit einem erhöhten Glukosewert gestellt. (Kleinwechter, et al., 2011).

Ein manifester Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus, der erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert wird, gehört nicht in die Kategorie des GDM, da ein manifester Diabetes mellitus als außerhalb der Schwangerschaft auftretend definiert ist (Kleinwechter, et al., 2011). Ein Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus wurde bei Erstdiagnose in der Schwangerschaft vor der Schwangerschaft nur noch nicht diagnostiziert. Es ist auch denkbar, dass durch die massiven hormonellen Veränderungen in einer Schwangerschaft ein Diabetes mellitus manifest wird und auch die hormonellen Veränderungen in einem ART-Zyklus eine Glukosetoleranzstörung auslösen können.

1.3 Geschichtliche Entwicklung

Der Begriff „Diabetes mellitus“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „honigsüßer Durchfluss“. Aretaios bemerkte schon 100 n. Chr., dass Diabetes „eine rätselhafte Erkrankung“ sei (Laios, Karamanou, Saridaki, & Androutsos, 2012). Im 17. Jahrhundert beschrieb Thomas Willis den „honigsüßen Geschmack“ des Urins von Patienten mit Diabetes mellitus (Karamanou, Protogerou, Tsoucalas, Androutsos, & Poulakou-Rebelakou, 2016). Im 19. Jahrhundert wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Bauchspeicheldrüse erkannt (Von Mering & Minkowski, 1890). Ende des 19. Jahrhunderts wurden die Langerhans-Inseln entdeckt (Sparber, 2014). Auch im 21. Jahrhundert scheinen die verschiedenen Formen des Diabetes mellitus noch nicht vollständig verstanden zu sein.

Die Symptome des GDM wurden erstmals von dem deutschen Arzt Heinrich Bennewitz im Jahr 1824 beschrieben. Er stellte Durst, Polyurie und Glykosurie bei einigen seiner schwangeren Patientinnen fest. Er nahm an, dass es sich dabei um Symptome der Schwangerschaft handelte, da sie nach Ende der Schwangerschaft wieder verschwunden waren (Negrato & Gomes, 2013).

In den 40er und 50er Jahren wurden Studien zum Thema GDM von Hurwitz, Miller und Jackson durchgeführt, die zeigten, dass auch schon ein milder GDM mit erhöhter perinataler Sterblichkeit und schlechteren Geburtsergebnissen assoziiert ist (Hurwitz & Jensen, 1946) (Miller, 1945) (Jackson, 1952). Ein GDM erhöht zudem das Risiko für einen späteren Diabetes mellitus (Gilbert & Dunlop, 1949). Durch diese Feststellung wurde der Begriff „prediabetes in pregnancy“ in den 40er Jahren geprägt. In den 50er Jahren dominierte der Begriff „metagestational diabetes“, der durch Hoet eingeführt wurde (Hoet, 1954). Der heutige Begriff „Gestationsdiabetes mellitus“ wurde 1961 von O'Sullivan eingeführt (O'Sullivan, 1961).

Die erste internationale Konferenz über GDM fand 1979 in Chicago statt. Die Forscher Freinkel (als Vertreter der American Diabetes Association) und Josimovich (als Vertreter der American College of Obstetricians and Gynaecologists) trugen wesentlich dazu bei, dass die Relevanz des GDM erkannt wurde. Auf dieser und weiteren internationalen Konferenzen im Jahr 1984 und 1990 wurde eine allgemeingültige Definition des GDM etabliert und auf die Teratogenität erhöhter Glukosewerte bei der Organbildung hingewiesen (Freinkel, et al., 1986) (Gabbe, 1998).

Der 50g-oGTT wurde erstmals 1954 in einer Studie aus Boston zur Diagnostik des GDM eingesetzt (Wilkerson & Remein, 1957). Der 1964 von O'Sullivan initiierte 100g-oGTT mit vier Messungen über drei Stunden stellte noch 40 weitere Jahre den internationalen Standard in der Diagnostik des GDM bei Schwangeren dar (O'Sullivan & Mahan, 1964). In einer Studie von 1998 wurde der bis heute gültige 75g-oGTT zur Diagnostik eines GDM etabliert (Weiss, Haeusler, Kainer, Pürstner, & Haas, 1998), der ebenfalls in der HAPO-Studie (hyperglycemia adverse pregnancy outcome) von 2002 eingesetzt wurde (HAPO Study Cooperative Research Group, 2002). Die aktuellen diagnostischen Grenzwerte für GDM basieren auf der internationalen Experten-Konsensusbildung von 2010 (Metzger, et al., 2010) (siehe Tabelle 1: Grenzwerte für GDM). Die Grenzwerte wurden von der International association of diabetes and pregnancy study group in Hinblick auf die Ergebnisse der HAPO-Studie von 2008 neu festgelegt. In der groß angelegten HAPO-Studie konnten unter anderem positive Korrelationen zwischen erhöhten mütterlichen Glukosespiegeln und kindlicher Makrosomie, Anzahl an Sectiones caesareae und neonataler Hypoglykämie beobachtet werden (Metzger, et al., 2008).

In Deutschland ist die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) die Grundlage für die Diagnostik und Behandlung des GDM, in der die HAPO-Grenzwerte übernommen wurden (Kleinwechter, et al., 2011).

1.3.1 Früh einsetzende Glukosetoleranzstörung

Bei einer ART-Behandlung beginnt eine Schwangerschaft laut Urteil des europäischen Gerichtshofes (Rechtssache C-506/06, 2008) und Urteil des Bundesarbeitsgerichts (Rechtssache 2 AZR 237/14, 2015) mit dem Zeitpunkt des Embryotransfers. Eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung wird diagnostiziert, wenn diese ab Beginn einer Schwangerschaft bzw. mit Schwangerschaftsnachweis ab dem Zeitpunkt eines Embryotransfers bzw. in Analogie dazu innerhalb des Implantationsfensters festgestellt wird (Schindler, Eder, Gutknecht, & Bals-Pratsch, 2014). Das Implantationsfenster entspricht bei der künstlichen Befruchtung dem zweiten bis fünften Tag nach Follikelpunktion. Für die Feststellung einer früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung wird ein 75g-oGTT durchgeführt. Als Grenzwerte gelten die Grenzwerte für GDM, die auch in der S3-Leitlinie im Rahmen des generellen Screenings in der 24.-26. Schwangerschaftswoche (SSW) empfohlen werden. Das generelle Screening von Patientinnen mit Risikofaktoren für GDM auf eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung ab der rechnerisch 3. SSW ist bisher in der Reproduktionsmedizin nicht etabliert.

Mit dem Thema der früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung beschäftigt sich seit 2012 die interdisziplinäre profertilita-Arbeitsgruppe „Früh einsetzender Gestationsdiabetes“ („FREG“) unter Mitarbeit u.a. von Prof. Dr. Bals-Pratsch, Dr. med. Eder M.Sc., Dr. med. Fill Malfertheiner (Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin), Dr. Gutknecht, Ph.D., Frau Pohl, M.Sc. (Embryologinnen) sowie Mitgliedern des Qualitätszirkels „Kompetenznetz Endokrinologie“ in Regensburg bzw. Mitgliedern des Netzwerks Kinderwunsch Regensburg (diabetologische Schwerpunktpraxen Dr. med. Manz (Internist, Angiologe, Diabetologe DDG, Regensburg), Drs. med. Mücke, Schehler und Prof. Dr. med. Seifarth (Metabolikum, Regensburg, Gemeinschaftspraxis für Endokrinologie, Innere Medizin und Osteologie, Regensburg), Dr. med. Weigand (Hausärztliche und diabetologische Schwerpunktpraxis, Straubing) sowie den zugeordneten Diabetesberaterinnen Frau Krech und Frau Ederer und der Ernährungsberaterin Frau Rieger). Die Arbeitsgruppe trifft sich regelmäßig zusammen mit Doktorandinnen mit Dissertationsthemen zu früh einsetzenden Glukosetoleranzstörungen, um klinische Daten zu diskutieren, zu präsentieren und zu publizieren.

1.4 Epidemiologie

Die Angaben zur Häufigkeit von GDM variieren in der Literatur stark. Es ist je nach Studie von Prävalenzen zwischen 0,6% (Kleinwechter, et al., 2011) und 22,3% (Murgia, et al., 2006) die Rede.

Die relative Häufigkeit von GDM ist, wie in Abbildung 1 veranschaulicht, in Deutschland innerhalb von zehn Jahren zwischen 2002 und 2013 um das Dreifache angestiegen, von 1,47% im Jahr 2002 auf 4,4% im Jahr 2013 (Kleinwechter, Update 2014 zu Diabetes und Schwangerschaft., 2014) (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2014).

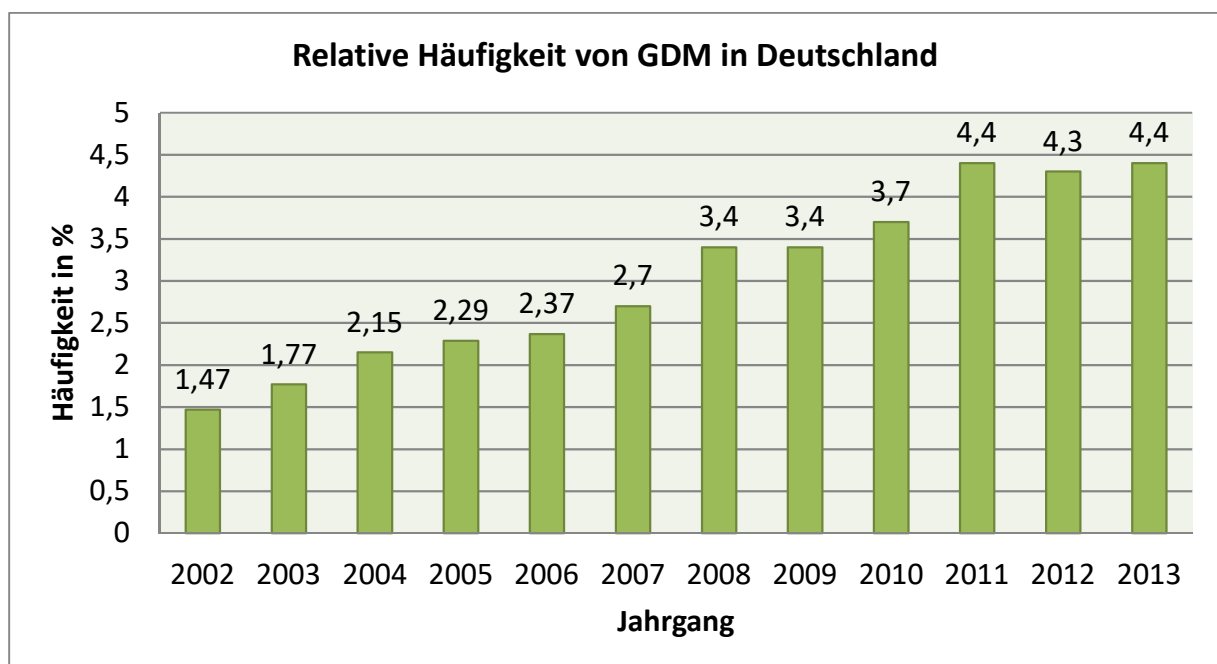


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten von GDM in Deutschland 2002-2013

In zwei englischen Studien von 2014 wurde ein signifikanter Zuwachs an GDM bei Müttern mit Migrationshintergrund aus Asien und Afrika im Vergleich zu Müttern mit europäischem Hintergrund beobachtet (Jindal & Liddie, 2014) (West, Lawlor, Fairley, & Wright, 2014). Nicht nur die Prävalenz von GDM bei Müttern aus Südasien und Afrika ist im Vergleich zu Müttern aus Europa erhöht, sondern auch das Erkrankungsalter an GDM liegt niedriger (Makgoba, Savvidou, & Steer, 2012).

Unabhängig von der ethnischen Herkunft sind Alter und Body-Mass-Index (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM (Makgoba, Savvidou, & Steer, 2012) (Dornhorst, et al., 1992) (Helseth, et al., 2014) (Kleinwechter, Demandt, & Schäfer-Graf, Prädisposition und Phänotypen des Gestationsdiabetes., 2014).

1.5 Risikofaktoren und unerfüllter Kinderwunsch

In der Leitlinie für GDM von 2011 werden die Risikofaktoren für GDM in drei Bereiche eingeteilt: Anamnestisch-internistische, anamnestisch-geburtshilfliche und aktuell während der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren. Folgende unten aufgeführte Parameter stellen Risikofaktoren für GDM dar:

A) Anamnestisch-internistische Risikofaktoren:

1. Diabetes mellitus bei Familienangehörigen 1. Grades
2. Übergewicht: $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
3. Erkrankungen, die mit Insulinresistenz einhergehen können
(z.B. Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS))
4. Medikamenteneinnahme mit negativem Einfluss auf den Glukosestoffwechsel
(z.B. β -Blocker, Glukokortikoide, einige Antidepressiva)
5. Nachgewiesene passagere Glukoseintoleranz in der Anamnese
6. Zugehörigkeit zu ethnischer Gruppe mit Disposition zum Diabetes mellitus
(Mittlerer Osten, Süd- und Ostasien, Afrika, Mittelamerika)
7. Erhöhtes Alter: Die Angaben schwanken von > 25 Jahre bis > 35 Jahre

B) Anamnestisch-geburtshilfliche Risikofaktoren:

1. Frühere Schwangerschaft mit GDM
2. Habituelle Abortneigung (≥ 3 Aborte)
3. Frühere Geburt eines makrosomen Kindes mit Geburtsgewicht $\geq 4500 \text{ g}$,
frühere Geburt eines Kindes mit schwerwiegenden Fehlbildungen

C) Aktuell während der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren:

1. Glukosurie
2. Übermäßige Gewichtszunahme entsprechend den Empfehlungen
des Institute of Medicine
3. Polyhydramnion
4. Fetale Makrosomie

[aus (Kleinwechter, et al., 2011)]

Die hier genannten Risikofaktoren für GDM sind häufig mit dem Auftreten einer Infertilität assoziiert bzw. korrelieren mit dieser. So treten Glukosestoffwechselerkrankungen gehäuft bei Frauen mit Infertilität auf. Infertile Frauen haben ein etwa 20% erhöhtes Risiko, im Verlauf

einen Diabetes mellitus zu entwickeln (Tobias, et al., 2015). Ebenso ist bei Infertilität das Risiko für einen GDM um etwa 40% gegenüber gleichaltrig fertilen Patientinnen erhöht. Ursachen für die mit GDM assoziierte Infertilität sind vor allem Ovulationsstörungen und der Tubenverschluss (Tobias, et al., 2013). Haben Frauen eine Insulinresistenz, kommt es ebenfalls zu Fertilitätsstörungen (Fontana & Torre, 2016). Männer mit Diabetes Typ 1 haben eingeschränkte Ejakulatparameter (La Vignera, et al., 2015).

Die Fruchtbarkeit nimmt mit zunehmendem Alter deutlich ab (Crawford & Steiner, 2015) (Somigliana, et al., 2016). Das mittlere Alter von Frauen mit künstlicher Befruchtung stieg in Deutschland von 1997 bis 2015 von 32,6 auf 35,2 Jahre an. Während die Schwangerschaftsrate für eine Frau unter 35 Jahren bei 35,6% pro Punktion liegt, kommt es bei nur 21,6% der behandelten 40-jährigen Frauen zu einer Schwangerschaft. Das entspricht einer altersabhängigen Reduktion um etwa 40%. Im gleichen Maß wie die Eizellqualität und -anzahl altersabhängig abnimmt, steigt die Fehlgeburtenrate an. Während sie bei Frauen unter 35 Jahren bei 17% liegt, ist sie bei über 40-Jährigen bereits doppelt so hoch (Deutsches IVF Register, 2016).

Auch ein hoher BMI hat einen negativen Einfluss auf die weibliche Fertilität. So führt Übergewicht unter anderem zu einem erhöhten Risiko für Anovulation und einem irregulären Menstruationszyklus, Fehlgeburten und einem schlechteren Schwangerschaftsausgang. Zudem führt Übergewicht zu einer Gonadotropinresistenz, die Eizellreifung und -qualität sowie die Embryoentwicklung und die Implantation sind beeinträchtigt (Jungheim, Travieso, & Hopeman, 2013). Die Zeitspanne bis zum Eintritt einer Spontanschwangerschaft ist bei übergewichtigen Frauen verlängert. Dies könnte auf endokrine Störungen durch eine erhöhte Östrogenbildung im Fettgewebe zurückzuführen sein, die die hypothalamisch-hypophysäre Hormonachse hemmt und eine Anovulation sowie Veränderungen des Endometriums bedingt (Gesink Law, Maclehose, & Longnecker, 2007) (Wise, et al., 2010). Übergewichtige Frauen nehmen aufgrund ihrer Infertilität häufiger eine reproduktionsmedizinische Maßnahme in Anspruch (Vahratian & Smith, 2009).

Gerade diese übergewichtigen Patientinnen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Medikamente wie Statine, Thiaziddiuretika und β -Blocker, die häufig bei Erkrankungen mit kardiovaskulärem Risiko eingesetzt werden, erhöhen das Erkrankungsrisiko der Patientinnen für einen Diabetes mellitus von etwa 10% auf über 40% (Ong, Barter, & Waters, 2014). Es gibt Therapieansätze in der Reproduktionsmedizin, bei denen infertile Frauen nach mehrmaligem Implantationsversagen oder wiederholten Fehlgeburten eine anti-inflammatorische

Glukokortikoidtherapie erhalten. Hierbei ist auch die diabetogene Wirkung der Glukokortikoide zu beachten, die förderlich für einen GDM ist und damit die Implantation und Schwangerschaft beeinträchtigen kann (Robertson, et al., 2016) (Moghadam-Kia & Werth, 2010).

Die ethnische Zugehörigkeit spielt im Hinblick auf Sterilität ebenso eine nicht zu vernachlässigende Rolle. In einer Studie von 2010 weisen Latein- und Afroamerikanerinnen eine höhere Rate an Infertilität im Vergleich zur weißen Bevölkerung auf. Zudem ist die Lebendgeburtenrate unter IVF-Behandlungen bei dieser Population niedriger (Huddleston, Cedars, Sohn, Giudice, & Fujimoto, 2010). Ebenso besteht in dieser Population ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM (Tang, et al., 2015).

1.5.1 Polyzystisches Ovarsyndrom als Sterilitätsfaktor

Das PCOS wurde erstmals 1935 von Stein und Leventhal beschrieben (Stein & Leventhal, 1935). Es wird mit einer Prävalenz von sieben Prozent als die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter beschrieben (Williams, Mortada, & Porter, 2016). Allerdings variiert die Prävalenz des PCOS je nach Studie zwischen 2% und 20%, was vor allem auf die unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeiten der Studienpopulation und jeweils angewandten Diagnosekriterien zurückzuführen ist (Knochenhauer, et al., 1998).

Als Kriterien für die Diagnose eines PCOS gelten seit 2003 die Rotterdam-Kriterien von ASRM (American Society for Reproductive Medicine) und ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology). Mindestens zwei der drei folgenden Kriterien müssen für die Diagnose eines PCOS erfüllt sein (Fauser & Workshop-Group, 2004):

- chronische Anovulation und/oder Oligo-/Amenorrhoe
- klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
- polyzystische Ovarien im Ultraschall (US)

Bei Patientinnen mit PCOS führen Follikelreifungsstörungen zu chronischen Anovulationen mit der Folge von Oligo- und Amenorrhoe (Brower, Brennan, Pall, & Azziz, 2013). In der Reproduktionsmedizin wird eine Anovulation festgestellt, wenn der Anstieg der Hormonwerte des Progesterons entsprechend der Follikelphase zwischen dem 21. bis 28. Zyklustag nicht nachweisbar ist und/ oder eine Oligomenorrhoe mit einem Zyklus > 35 Tagen vorliegt (Levenets, Novokhatskaya, & Sheludko, 2015).

Der aus ovarieller Dysfunktion resultierende Hyperandrogenismus bei Patientinnen mit PCOS kann sich klinisch unter anderem durch Akne, Alopezie oder Hirsutismus manifestieren (Azziz, et al., 2004) (Melnik, 2016). Auch Zyklusstörungen, unerfüllter Kinderwunsch oder Stimmveränderungen können auf eine Hyperandrogenämie hindeuten (Schmidt & Shinkai, 2015). Die Klassifikation von Hirsutismus kann mithilfe des Ferriman-Gallway-Scores erfolgen. Die Körperbehaarung wird hier in elf Areale eingeteilt und in einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Je mehr Punkte erreicht werden, desto stärker ist der Hirsutismus einzustufen (Schmidt & Shinkai, 2015).

Die Definition der polyzystischen Ovarien (Ultraschallkriterien, US-Kriterien) gilt als erfüllt, wenn in mindestens einem Ovar zwölf oder mehr Follikel kleiner als zehn Millimeter zu erkennen sind und/ oder das Volumen des Ovars zehn Milliliter übersteigt. Die Anzahl von Follikeln kleiner als zehn Millimeter wird als Antraler Follikel Count (AFC) bezeichnet (Fauser & Workshop-Group, 2004).

Die Symptomatik des PCOS betrifft nicht nur Frauen im gebärfähigen Alter. Bereits intrauterin kann es zu fetalen Wachstumsretardierungen kommen. Zudem kann das Risiko für einen Hyperinsulinismus bereits im Kindesalter und eine verfrühte Pubarche erhöht sein (Ibáñez, et al., 2002). Im Jugendalter klagen die Patientinnen häufig über Oligo- oder Amenorrhoe, Hirsutismus, Akne und Übergewicht. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter liegen u.a. aufgrund von Anovulation vermehrt Fertilitätsstörungen vor. Frauen mit PCOS weisen zudem häufig einen erhöhten BMI, eine Insulinresistenz sowie eine Hyperlipidämie auf (Norman, Wu, & Stankiewicz, 2004). Die Prävalenzen von GDM und Diabetes mellitus Typ 2 sind bei Patientinnen mit PCOS ebenfalls erhöht (Nestler, 2002) (Boomsma, Eijkemans, Hughes, Visser, & Fauser, 2006).

Die genaue Pathogenese des PCOS ist noch Gegenstand aktueller Forschung, wobei vermutet wird, dass eine Insulinresistenz mit reaktiver Hyperinsulinämie der Auslöser sein könnte. Die erhöhte Konzentration von Insulin und luteinisierendem Hormon (LH) führt zur Größenzunahme und zu vermehrter Androgenproduktion der Thekazellen. Die Konzentrationserhöhungen von Androgenen, Östrogen, Insulin und LH bei PCOS bedingen die typischen Symptome wie Hirsutismus, Anovulation, Zyklusstörungen sowie auch Glukosestoffwechselstörungen (Norman, Wu, & Stankiewicz, 2004).

1.6 Pathophysiologie

Eine Schwangerschaft stellt eine enorme Umstellung im Stoffwechsel der Mutter dar und belastet unter anderem die Kompensationsmechanismen des Kohlenhydratstoffwechsels. Die genaue Pathophysiologie des GDM ist ebenso wie die des Diabetes mellitus noch nicht endgültig verstanden. Der GDM scheint auf einem relativen Insulinmangel mit nicht ausreichender kompensatorischer Insulinsekretion aus den β -Zellen zu beruhen. Damit ähnelt er in seinem Pathomechanismus dem Diabetes mellitus Typ 2 (Kleinwechter, et al., 2011).

Durch die plazentare Sekretion von anti-insulinären Hormonen (Progesteron, Östradiol, humanes Plazentalaktogen, Kortisol, Thyroxin) insbesondere im letzten Schwangerschaftsdrittel, kommt es physiologischerweise vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte zu einer maternalen peripheren Insulinresistenz, die den vermehrten Glukosebedarf des Fetus gewährleisten soll. Ein maternaler Hyperinsulinismus führt zur Kompensation der peripheren Insulinresistenz und Aufrechterhaltung eines euglykämischen Zustands. Entwickelt die Mutter einen GDM mit zunehmender peripherer Insulinresistenz, wird die maternale Glukoseaufnahme weiter gedrosselt und es kommt zu Hyperglykämien, da die Insulinresistenz durch erhöhte Insulinsekretion nicht mehr kompensiert werden kann (Kühl, Hornnes, & Andersen, 1985) (Weiss, Walcher, & Scholz, Gestational Diabetes: A Survey and the Graz Approach to Diagnosis and Therapy., 1988).

Zudem ist die physiologische Reaktion der Pankreasinselzellen auf erhöhte Glukosespiegel in der Schwangerschaft verändert. Dies zeigt sich dadurch, dass es in der Schwangerschaft zu einer verzögerten Insulinsekretion als Reiz auf eine Hyperglykämie kommt (Garcia Carrapato, 2003) (Catalano, Kirwan, Haugel-de Mouzon, & King, 2003). Gleichzeitig nimmt man an, dass Insulin vermehrt in der Plazenta abgebaut wird (Steel, Mosley, & Smith, 1979). Es wird vermutet, dass eine chronische, bereits präkonzeptionell bestehende Insulinresistenz durch die physiologische Insulinresistenz ab der 20. SSW verstärkt wird und durch die kompensatorisch erhöhte Insulinsekretion der β -Zellen nur unzureichend gedeckt werden kann, wodurch das Risiko für einen GDM erhöht wird. Genetische Prädispositionen für Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörungen sowie Risikofaktoren wie Übergewicht, Lebensstil und Umweltfaktoren spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle für die Entwicklung eines GDM (Kleinwechter, et al., 2011).

Genetische Faktoren wie HLA-DR3 (Humanes Leukozyten-Antigen) und HLA-DR4 könnten ebenfalls mit der Entstehung eines GDM assoziiert sein (Freinkel, et al., 1985). Ein Zusammenhang zu autoimmunologischen Faktoren wie der Erhöhung von Inselzellantikörpern bei Frauen mit GDM konnte festgestellt werden (Catalano, Tyzbir, & Sims, Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes., 1990). Einen weiteren Einfluss auf die Entwicklung eines GDM könnte die Konzentration von IGF-1-Binding-Protein (Insulin-like growth factor) darstellen (Baldwin, Chung, Rogers, Chard, & Wang, 1993). Diese Annahmen sind allerdings nach wie vor Gegenstand der Forschung. Zwei Studien vom Januar 2015 haben sich ebenfalls mit der Pathophysiologie des GDM beschäftigt. Eine der beiden Studien weist auf eine Assoziation zwischen einem Glukokinase-Gen-Promotor-Polymorphismus und GDM hin (Han, Cui, Chen, Xie, & Chang, 2015), die andere auf eine Assoziation zwischen der Methylierung bestimmter Plazenta-DNA und der Entwicklung eines GDM (Finer, et al., 2015).

Aufgrund ähnlicher Pathophysiologie, Risikofaktoren und der klaren Assoziation zu Übergewicht bei Patientinnen, wird der GDM als eine Form des Prä-Typ-2-Diabetes bezeichnet (Kleinwechter, et al., 2011).

1.7 Labordiagnostik

Entsprechend der S3-Leitlinie für Gestationsdiabetes ist bei allen Schwangeren in der 24+0 bis 27+6 SSW ein generelles Screening auf GDM durchzuführen. Der 75g-oGTT stellt dabei den Goldstandard dar. Da der 75g-oGTT von manchen Gremien als für die Praxis zu aufwendig betrachtet wird, wird entsprechend der Leitlinie für das GDM-Screening wieder der 50g-Suchtest empfohlen. Der 50g-Suchtest gilt als einfachere, weniger belastende, schnellere und kostengünstigere Screening-Methode. Dieser wird vor allem dann verwendet, wenn kein hohes Risiko für die Entwicklung eines GDM besteht (Kleinwechter, et al., 2011) (Bühling, Stein, & Dudenhausen, 1998) (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012). Nur bei pathologischem Ausfall eines 50g-oGTT-Suchtests wird die Durchführung eines diagnostischen 75g-oGTTs empfohlen. Der 50g-Suchtest wird nahrungs- und tageszeitenunabhängig durchgeführt. Eine Stunde nach Trinken einer Testlösung (50 g Glukose in 200 ml Wasser gelöst) wird die Blutglukose im venösen Plasma bestimmt. Ein Blutglukosewert von ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) gilt als positives Screening und erfordert einen anschließenden diagnostischen 75g-oGTT.

Die Testdurchführung des 75g-oGTTs erfolgt morgens gegen 9 Uhr. Zunächst wird der Patientin nüchtern venöses Blut entnommen. Erst danach erhält sie 75 g Glukose in 300 ml Wasser gelöst, zum Beispiel in Form von Accu-Chek® Dextrose O.G-T.-Lösung, die sie innerhalb von fünf Minuten trinken soll. Nach jeweils einer Stunde und nach zwei Stunden wird erneut Blut aus der Armvene abgenommen. Wird einer von drei Grenzwerten erreicht oder überschritten, gilt ein GDM bei der Patientin als gesichert (Kleinwechter, et al., 2011). Die Ergebnisse des 75g-oGTTs sind im Mutterpass einzutragen. Die Kostenübernahme erfolgt neuerdings seitens der Krankenkassen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Grenzwerte für Gestationsdiabetes (Kleinwechter, et al., 2011):

Zeitpunkt	Glukose-Grenzwert
Nüchtern	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
nach einer Stunde	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
nach zwei Stunden	≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Tabelle 1: Grenzwerte für GDM

Die Leitlinie spricht die Empfehlung aus, das GDM-Screening nicht nur auf Schwangere mit Risikofaktoren für GDM zu beschränken, da somit 40% der Patientinnen mit GDM nicht erfasst werden würden (Kleinwechter, et al., 2011). Für ein generelles Screening spricht auch, dass die Hälfte aller Patientinnen mit GDM keine Risikofaktoren für GDM zeigt oder diese nicht erkannt und dokumentiert werden (z.B. PCOS) (Hopp, et al., 1995) (Coustan, et al., 1989).

Bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für GDM wird, wie in Abbildung 2 verdeutlicht, eine Testung auf erhöhte Blutglukosewerte schon zu einem früheren Zeitpunkt, direkt bei Feststellung einer Schwangerschaft, empfohlen. Die Leitlinie sieht hierfür zwei gleichwertige Verfahren vor: die Messung einer venösen Gelegenheits-Plasmaglukose oder einer Nüchtern-Glukose. Liegt der Glukosewert bei der venösen Gelegenheits-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl oder bei der Nüchtern-Glukose ≥ 92 mg/dl, so soll leitliniengerecht eine Zweitmessung in Form einer Nüchtern-Glukose durchgeführt werden. Liegt der Glukosewert bei Zweitmessung zwischen 92 - 125 mg/dl, ist von einem GDM auszugehen. Bei einem Wert ≥ 126 mg/dl liegt definitionsgemäß ein manifester Diabetes mellitus vor.

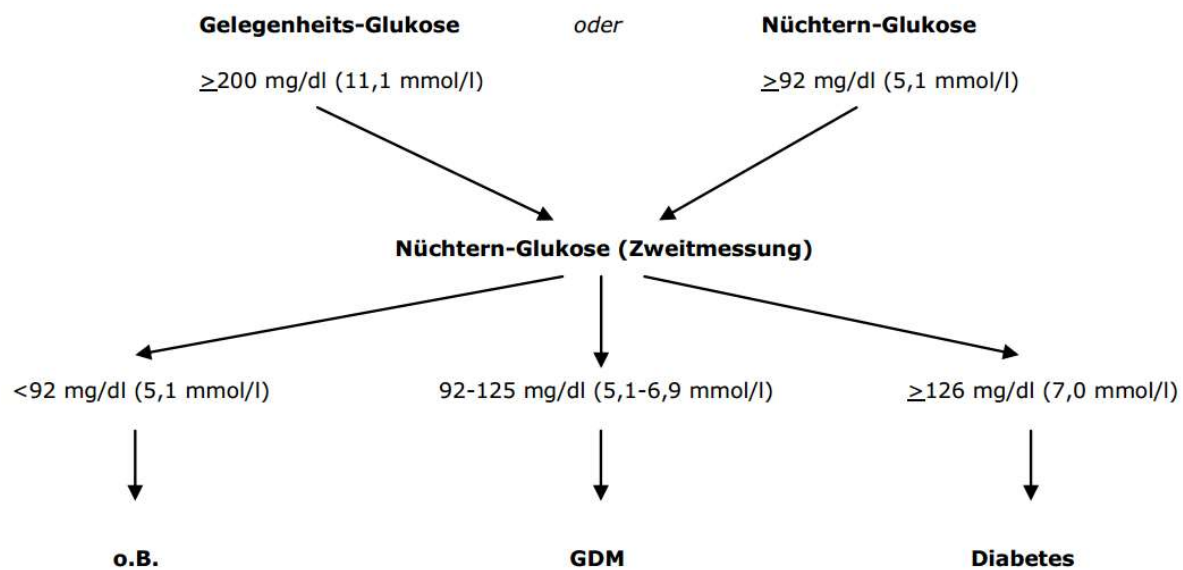


Abbildung 2: Flussdiagramm Nüchtern- und Gelegenheits-Glukose bei Patientinnen mit Risikofaktor für GDM [aus (Kleinwechter, et al., 2011)]

1.8 Auswirkungen des Gestationsdiabetes auf Mutter und Kind

Für die werdende Mutter mit GDM ergeben sich als akute Folgen u.a. ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte (Geerlings, 2008), Candida-Infektionen (Zheng, Guo, Lv, Chen, & Feng, 2013), schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (Fadl, Östlund, Magnuson, & Hanson, 2010) und Präeklampsie (Fadl, Östlund, Magnuson, & Hanson, 2010) (Shand, Bell, McElduff, Morris, & Roberts, 2008). Das Risiko für Geburtskomplikationen wie Dammriss dritten und vierten Grades (Shand, Bell, McElduff, Morris, & Roberts, 2008) sowie für vermehrte postpartale Blutungen (Shand, Bell, McElduff, Morris, & Roberts, 2008) ist ebenfalls erhöht. In Studien konnte festgestellt werden, dass die Glukosurie zum Wachstum von Bakterien im Urogenitaltrakt führt und damit das Risiko für Harnwegsinfekte bei Patientinnen mit GDM steigert. Störungen in der Funktion der neutrophilen Granulozyten mit verminderter lokaler Zytokinsekretion sowie eine vermehrte Adhärenz von Bakterien an den uroepithelialen Zellen bei Diabetes mellitus-Patienten scheinen weitere Ursachen für vermehrte urogenitale Infekte bei diesem Patientenkollektiv zu sein (Geerlings, 2008) (Hoepelman, Meiland, & Geerlings, 2003). Mütterliche Infektionen können Frühgeburten auslösen. Eine erhöhte Rate an Frühgeburten (< 37 SSW) bei Patientinnen mit GDM konnte nachgewiesen werden (Ju, Rumbold, Willson, & Crowther, 2008) (Fadl, Östlund, Magnuson, & Hanson, 2010). Die Pathophysiologie für das erhöhte Risiko für Präeklampsie bei Patientinnen mit GDM ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Hyperglykämie scheint zu einer endothelialen Dysfunktion zu

führen. Das Infektionsrisiko ist bei Patientinnen mit GDM zusätzlich erhöht. Sowohl die endotheliale Dysfunktion als auch diverse Infektionen sind mit einer erhöhten Rate an Präeklampsie assoziiert (Rao, Sen, Han, Ramadoss, & Chaudhuri, 2014).

Als Langzeitfolgen ergeben sich für Mütter mit GDM ein sieben bis zehnfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu der Normalbevölkerung, einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Zwischen 35% und 60% der Patientinnen mit GDM entwickeln innerhalb von zehn Jahren eine Glukosetoleranzstörung (Kleinwechter, et al., 2011). Das Risiko, in weiteren Schwangerschaften erneut an einem GDM zu erkranken, ist ebenfalls signifikant erhöht (Bhat, et al., 2010).

Für das ungeborene Kind birgt ein GDM ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit (Padmanabhan, McLean, & Cheung, 2014) (Ekbom, et al., 2008) und für einen späten intrauterinen Fruchttod (Rackham, Paize, & Weindling, 2009). Die erhöhte Prävalenz von intrauterinem Fruchttod bei Patientinnen mit GDM kann durch vermehrte Zottenreifungsstörungen der Plazenta bei GDM zustande kommen (Schäfer, Vogel, Unger, Dupak, & Vetter, 1997). Ein GDM kann, wenn er nicht rechtzeitig diagnostiziert und therapiert wird, zu einer Makrosomie des Kindes (Harper, Tita, & Biggio, 2015) bei gleichzeitiger Entwicklungsverzögerung führen, insbesondere der Lungenreifung. Da sich erhöhte Blutglukosewerte negativ auf die fetale Surfactantproduktion auswirken, kann es bei mangelnder Lungenreifung zu Atemstörungen kommen (Gewolb, 1996). Eine Makrosomie des Kindes, die durch GDM bedingt sein kann, gilt als direkter Risikofaktor für eine Schulterdystokie (Shand, Bell, McElduff, Morris, & Roberts, 2008). In einer retrospektiven Studie von 2014 wurde ein proportionaler Trend zwischen GDM und Schulterdystokie bestätigt (Parantainen, Palomäki, Talolac, & Uotila, 2014). Die Makrosomie mit vergrößerten Organen entsteht durch den kompensatorischen Hyperinsulinismus als Reaktion des kindlichen Organismus auf anhaltende Hyperglykämien der Mutter (Speer & Gahr, 2009). Selbst bei gut eingestelltem GDM kann eine Makrosomie auftreten. Hierbei scheinen erhöhte Werte von Triglyceriden im mütterlichen Blut eine Rolle zu spielen (Olmos, et al., 2014). Zottenreifungsstörungen der Plazenta, bedingt durch GDM, korrelieren mit einer erhöhten Inzidenz für Makrosomie (Schäfer, Vogel, Unger, Dupak, & Vetter, 1997). Die Gründe für ein erhöhtes Risiko für Polyglobulie und Hypokalzämie bei Kindern mit GDM-Müttern sind noch nicht ausreichend geklärt (Cordero, Treuer, Landon, & Gabbe, 1998). Eine der häufigsten und wichtigsten Komplikationen bei Kindern von Müttern mit nicht ausreichend behandeltem GDM ist die postpartale Hypoglykämie beim Neugeborenen. Da die Plazenta durchgängig für

Glukose ist, erhöhen sich bei anhaltenden Hyperglykämien der Mutter in der Schwangerschaft auch die Blutglukosewerte des Fetus mit reaktivem Hyperinsulinismus. Da sich dieser reaktive Hyperinsulinismus postpartal nur verzögernd zurückbildet, ist die Gefahr für eine Hypoglykämie bei Neugeborenen nicht zu vernachlässigen (Speer & Gahr, 2009) (Maayan-Metzger, Lubin, & Kuint, 2009).

In neun von elf Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Adipositas bis zum 18. Lebensjahr bei Kindern von Müttern mit GDM festgestellt (Jiménez-Cruz, Ortega Cisneros, & Bacardí Gascón, 2014). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen GDM und einem erhöhten Risiko für einen gestörten Glukosestoffwechsel, für Diabetes mellitus, für Hypertonie und für ein metabolisches Syndrom des Kindes festgestellt werden (Wright, et al., 2009). Aus epigenetischer Sicht scheint der gesunde Stoffwechsel der Mütter vor und in der Schwangerschaft als Prävention für die Entwicklung eines späteren Diabetes mellitus und einer Fettleibigkeit grundlegend zu sein (Huypens, et al., 2016).

1.9 Therapeutische Optionen

Bei Feststellung eines GDM ist eine Patientin unverzüglich in eine Schwerpunkteinrichtung für Diabetologie zu überwiesen. Dort erfolgt das ärztliche Erstgespräch mit Informationen und Therapieoptionen bezüglich GDM. Zur optimalen Dokumentation der interdisziplinären Therapie gibt es ein Einlegeblatt für den Mutterpass (Kleinwechter, et al., 2011). Grundsätzlich beruhen die Empfehlungen für die Diagnostik und die Therapie des GDM auf den Erfahrungen und den Daten für GDM ab der 25. SSW. Eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung wird bis heute meist nicht diagnostiziert und diese Schwangerschaften enden dadurch wahrscheinlich häufig in einem Früh- oder Spätabort.

Abbildung 3 zeigt die therapeutischen Optionen nach Feststellung eines GDM. Die Ernährungsberatung, die körperliche Aktivität und die Pharmakotherapie ggf. mit Insulin stellen drei wichtige Maßnahmen zur Senkung des Blutglukosespiegels dar. Im Ausland wird ein GDM auch erfolgreich mit Metformin therapiert (Ainuddin, Karim, Hasan, & Naqvi, 2015) (Beyuo, et al., 2015).

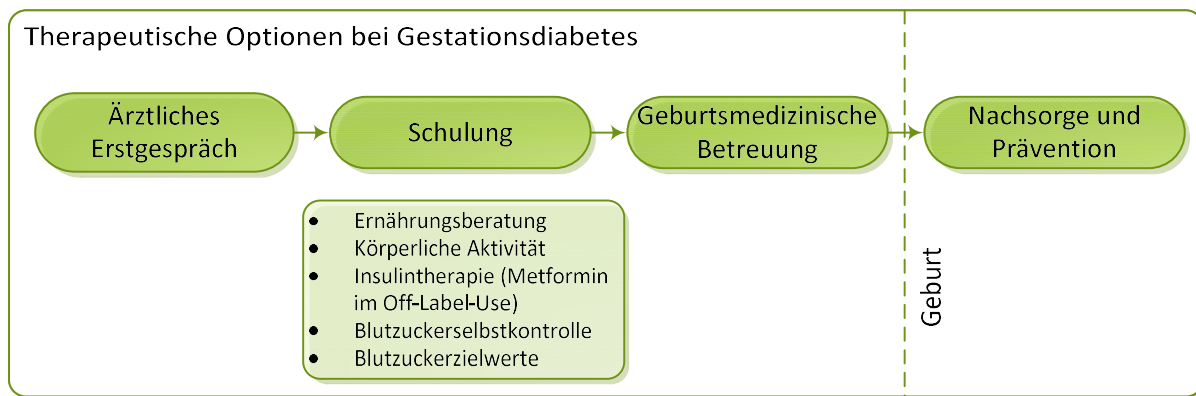


Abbildung 3: Therapeutische Optionen bei GDM

Das Erstgespräch in der diabetologischen Schwerpunktpraxis sollte in Angst abbauender Atmosphäre geführt werden. Da die Patientin meist das erste Mal mit ihrem neu aufgetretenen „Diabetes“ konfrontiert ist, erfordert es von Seiten des Arztes eine verständliche Erklärung des Krankheitsbildes, des weiteren Vorgehens und der möglichen Folgen für Mutter und Kind bei Nichteinhalten der Therapie. Es sollte auf die Bedeutung des GDM für Mutter und Kind, den Zeitrahmen und die Art der Betreuung, den Sinn der Blutglukoseselbstmessung, die ambulante Therapieführung, die Notwendigkeit von Ernährungsanpassung, körperlicher Bewegung und eventuell einer Insulintherapie näher eingegangen werden. Für offene Fragen und die Äußerung von Sorgen und Ängsten sollte Zeit gegeben und auf die Erreichbarkeit des Behandlungszentrums in Notfallsituationen hingewiesen werden (Kleinwechter, et al., 2011). Der erste wichtige Schritt nach Aufklärung im ärztlichen Gespräch ist die Schulung der Patientin. In diesem Zusammenhang werden Ernährungsberatung, Informationen zur regelmäßigen körperlichen Bewegung sowie das Erlernen der Blutglukoseselbstkontrolle, der Dokumentation von Messergebnissen und der Technik der Insulintherapie angeboten (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012).

Die Ernährungsumstellung sollte am Anfang der GDM-Therapie stehen. Unter Beachtung von Essgewohnheiten, soziokulturellen und religiösen Hintergründen, Tagesrhythmus und Körpergewicht sollte die Ernährung an die Bedürfnisse von Mutter und Kind angepasst werden. Die Zielsetzung beinhaltet das Erreichen der Blutglukosezielwerte, das normale Wachstum des Fetus und die empfohlene Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft. Angaben für die empfohlene Tageszufuhr an Kalorien variieren je nach BMI der Patientin (Kleinwechter, et al., 2011).

Ernährungsempfehlung bei GDM abhängig vom BMI (Kleinwechter, et al., 2011) (Berg, et al., 2014):

BMI (in kg/m ²)		Grenzwerte für Kalorienzufuhr (in kcal/kg Körpergewicht)
< 18,5	Untergewicht	35–40
18,5 - 24,9	Normalgewicht	30–34
25 - 29,9	Übergewicht	25–29
≥ 30	Adipositas	≤ 20–24

Tabelle 2: Empfohlene Kalorienzufuhr bei Patientinnen mit GDM nach BMI-Kategorisierung

Die Kalorienzufuhr sollte auch bei adipösen Patientinnen 1600 bis 1800 kcal/Tag nicht unterschreiten, um einer Ketonämie vorzubeugen (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012). Um eine fetale Mangelernährung zu vermeiden, sollte eine gezielte Gewichtsreduktion in der Schwangerschaft vermieden werden. Bei der Nährstoffverteilung sollte darauf geachtet werden, dass der Kohlenhydratanteil 50%, der Proteinanteil 20% und der Fettanteil 30% beträgt. Mithilfe einer optimalen Ernährungseinstellung kann eine Insulintherapie oftmals verhindert werden (Kleinwechter, et al., 2011).

Tägliche Bewegung in Form von Ausdauertraining und leichtem Krafttraining senkt nicht nur das Risiko für die Entwicklung eines GDM, sondern verbessert auch die Belastbarkeit während der Schwangerschaft und Geburt (Kleinwechter, et al., 2011). In einer Studie von 1991 wurde festgestellt, dass körperliche Aktivität bei Patientinnen mit GDM die Insulinsensitivität erhöht und die Glukoseaufnahme in die Zellen fördert (Bung, Artal, Khodiguian, & Kjos, 1991).

Etwa jede fünfte Schwangere mit GDM benötigt neben konservativer Ernährungs- und Bewegungstherapie eine Pharmakotherapie. Indiziert ist eine zusätzliche Insulintherapie, wenn die Blutglukosezielwerte mit konservativen Maßnahmen über den Zeitraum von zwei Wochen nicht erreicht werden können. Für die Indikationsstellung sind sowohl die Ergebnisse der Blutglukoseselbstmessungen und der Blutglukoselaboruntersuchungen als auch die biometrischen Daten von Mutter (z.B. BMI) und Kind (z.B. Abdominalumfang) entscheidend. Durch zusätzliche Ultraschallkontrollen sollen Über- und Untertherapie des GDM vermieden werden. Die Blutglukosezielwerte werden bei asymmetrischer Makrosomie des Fetus nach unten und bei fetaler Retardierung nach oben korrigiert (Kleinwechter, et al., 2011). In einer mexikanischen Studie von 2014 wurden Risikofaktoren für eine Therapie mit Insulin bei GDM untersucht. Dabei konnte eine positive Korrelation zwischen BMI ≥ 30 kg/m², Diagnose von GDM vor der 20. SSW, Höhe der Glukosewerte des oGTTs und der Notwendigkeit einer Insulintherapie beobachtet werden (Ayala-Yañe, et al., 2014). Durch eine gezielte Insulintherapie kann die Prävalenz von Makrosomie bei Kindern von Müttern mit GDM reduziert werden (Buchanan, et al., 1998).

Zur Überprüfung des Therapieerfolges sind regelmäßige Blutglukoseselbstmessungen notwendig. Um eine optimale Betreuung für Patientinnen mit GDM sicherstellen zu können, sollten Mutter und Fetus vom Zeitpunkt der Diagnose an regelmäßig überwacht werden. Dafür sollte zu Beginn ein „4-Punkte-Profil“ (siehe Abbildung 4: Blutglukoseselbstkontrolle als Therapiekontrolle bei GDM) durchgeführt werden. Dieses beinhaltet die Blutglukosemessung morgens nüchtern, ein oder zwei Stunden nach dem Frühstück, ein oder zwei Stunden nach dem Mittagessen und ein oder zwei Stunden nach dem Abendessen (Kleinwechter, et al., 2011). Die Fachkommission Diabetes Bayern bevorzugt die Verwendung des 1-Stunden-Wertes (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012). Sind innerhalb einer Woche über die Hälfte der Blutglukosewerte erhöht, so sollte eine Insulintherapie in Betracht gezogen werden. Weiterführend kann ein „6-Punkte-Profil“ erwogen werden. Hier erfolgen zusätzlich zu dem „4-Punkte-Profil“ drei präprandiale Messungen jeweils vor den Hauptmahlzeiten. Auf Basis der Auswertung der Blutglukosemessergebnisse und biometrischer Daten, wie fetale Ultraschalluntersuchungen und BMI der Mutter, wird nach zwei Wochen entschieden, ob im individuellen Fall eine Ernährungstherapie ausreichend oder eine zusätzliche Insulintherapie indiziert ist. Für die Indikationsstellung einer zusätzlichen Insulintherapie sollten neben den Messergebnissen aus der Blutglukoseselbstmessung auch die Kontrollergebnisse von Seiten des behandelnden Frauenarztes auf dem Einlageblatt für den Mutterpass dokumentiert werden. Werden unter Ernährungstherapie innerhalb von zwei Wochen Blutglukosewerte im Zielbereich erreicht und liegen unauffällige Sonografiebefunde vor, so können die Blutglukoseselbstmessungen auf das Rotationsverfahren umgestellt werden, das eine täglich einmalige Messung vorsieht. Dieses Verfahren soll eine deutliche Erleichterung der Blutglukoseselbstmessung herbeiführen. Im Rahmen engmaschiger Überwachung kann alle ein bis zwei Wochen zusätzlich ein „4-“ oder „6-Punkte-Profil“ durchgeführt werden. Bei zusätzlicher Insulintherapie wird die Weiterführung des „4-“ oder „6-Punkte-Profils“ empfohlen, da hier auch Hypoglykämien frühzeitig erkannt werden sollen (Kleinwechter, et al., 2011)

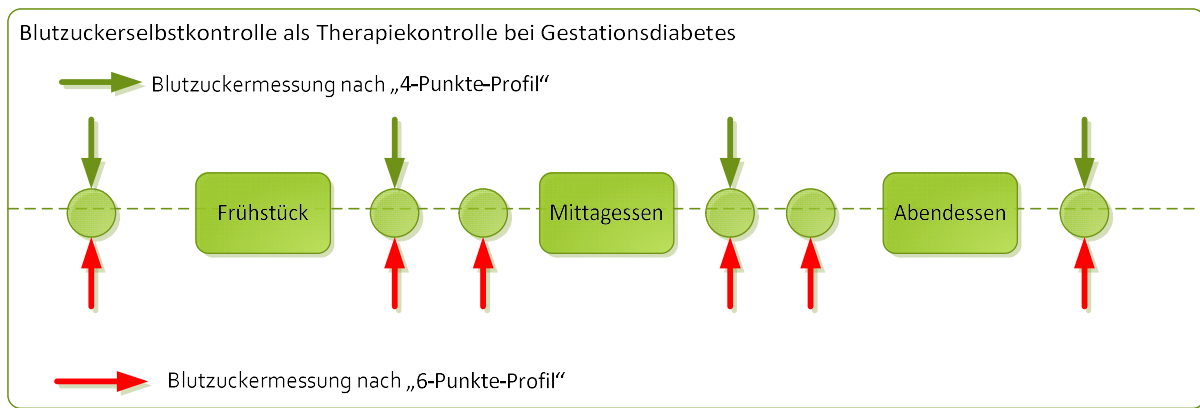


Abbildung 4: Blutglukoseselbstkontrolle als Therapiekontrolle bei GDM

Durch die Blutglukoseselbstkontrolle sollen Blutglukoseschwankungen vermieden und das Risiko für Folgeerscheinungen bei Mutter und Kind minimiert werden (Kleinwechter, et al., 2011). Die Blutglukosezielwerte unterscheiden sich in ihren Grenzwerten vor und nach der 24. SSW. Wie in Tabelle 3 beschrieben, sollten die kapillären Blutglukosewerte vor der 24. SSW nüchtern und präprandial unter 95 mg/dl liegen, eine Stunde nach einer Hauptmahlzeit bei unter 140 mg/dl und zwei Stunden nach einer Hauptmahlzeit unter 120 mg/dl. Bei Patientinnen mit Insulintherapie sollten präprandiale Werte nicht unter 60 mg/dl absinken (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012).

Zeitpunkt	Grenzwerte (in mg/dl)
präprandial	< 95
präprandial unter Insulintherapie	> 60 < 95
1h nach Hauptmahlzeit	< 140
2h nach Hauptmahlzeit	< 120

Tabelle 3: Empfohlene Blutglukosezielwerte bei Patientinnen mit GDM vor der 24. SSW

Zielwerte für die präkonzeptionelle Blutglukoseeinstellung und Frühschwangerschaft sind nicht bekannt. Nach der 24. SSW werden die Blutglukosezielwerte an den Abdominalumfang des Fetus angepasst. Damit liegen die Blutglukosezielwerte bei fetalem Abdominalumfang größer der 75. Perzentile niedriger als die Blutglukosezielwerte bei geringerem fetalen Abdominalumfang (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2012).

Abbildung 5 zeigt, wie die Blutglukosezielwerte der ersten beiden Wochen nach GDM-Therapie modifiziert werden können, wenn die Mutter unter Insulintherapie eine erhöhte Hypoglykämieeigung aufweist, eine Wachstumsretardierung des Fetus auftritt oder der Abdominalumfang des Fetus in der Sonografie unverhältnismäßig stark zunimmt (Kleinwechter, et al., 2011).

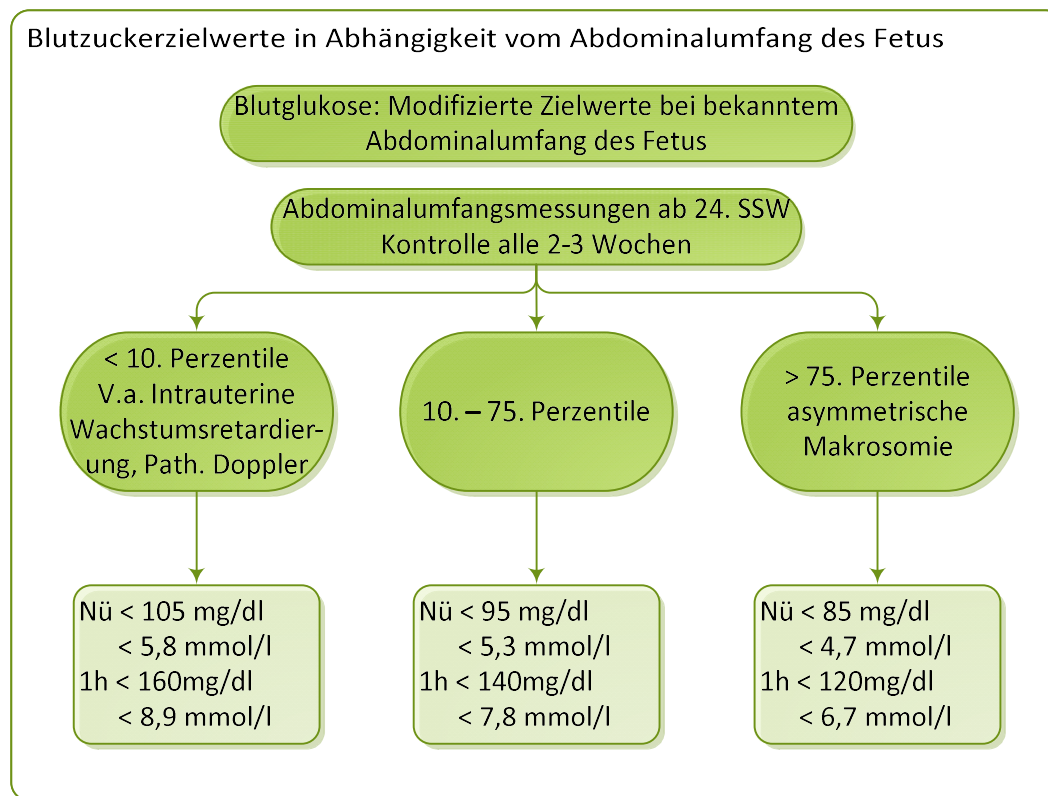


Abbildung 5: Blutglukosezielwerte in Abhängigkeit vom Abdominalumfang des Fetus [aus (Kleinwechter, et al., 2011)]

Für die Frühschwangerschaft ab dem Zeitpunkt der Feststellung einer Schwangerschaft gibt es keine empfohlenen Blutglukosezielwerte. Aber gerade in dieser Phase besteht bei schlecht eingestelltem GDM das Risiko für Herz- und Hirnfehlbildungen sowie ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Plazentationsstörungen mit späterer Plazentainsuffizienz (Perna, Loughan, Le, & Tyson, 2015) (Camprubi Robles, et al., 2015).

1.9.1 Frühultraschall bei Gestationsdiabetes nach künstlicher Befruchtung

Zur Feststellung einer klinischen Schwangerschaft muss mindestens eine Chorionhöhle dokumentiert werden. Die Ultraschalluntersuchung wird in der Reproduktionsmedizin in der Regel in der 7. SSW durchgeführt, also vier Wochen nach Embryotransfer bzw. Insemination (IUI). Für den Fall, dass zu diesem Zeitpunkt eine Chorionhöhle noch nicht festgestellt, aber auch nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Ultraschalluntersuchung eine Woche später wiederholt. Eine Schwangerschaft ist intakt, wenn eine Herzaktion dargestellt werden kann.

Zur Feststellung eines Aborts ist neben dem Verlauf des hCGs (Humanes Choriongonadotropin) eine Sonografie notwendig. hCG-Werte, die zunächst nicht weiter ansteigen und dann rasch abfallen, sprechen für einen Abort. Im Ultraschall bestätigt sich ein Abort durch Fehlen der positiven Herzaktionen und meist einer Wachstumsretardierung von Chorionhöhle und/oder Embryo.

1.9.2 Ultraschallkontrollen bei Gestationsdiabetes und Weiterbehandlung

Nach Feststellung einer klinischen Schwangerschaft werden die Patientinnen routinemäßig nicht mehr durch das Kinderwunschzentrum betreut, sondern von ihren Frauenärzten bis zur Geburt des Kindes weiter behandelt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Makrosomie und Fehlbildungen sollten während der gesamten Schwangerschaft regelmäßige Ultraschallkontrollen durchgeführt werden. Vor Entbindung wird eine Schätzung des Geburtsgewichts mittels Sonografie empfohlen. Da Patientinnen mit GDM als Risikopatientinnen betrachtet werden, sollte die Geburt gerade bei zusätzlicher Insulintherapie in einer Geburtsklinik mit Neonatologie geplant werden. Bei erhöhtem Risiko für eine Schulterdystokie kann eine primäre Sectio angedacht werden.

Die Blutglukosewerte sollten peri- und postpartal zwischen 80 und 130 mg/dl gehalten werden. Nach der Entbindung sollte eine Beratung über eine Diabetesprophylaxe zur Vorbeugung der Entwicklung einer Insulinresistenz angeboten werden. Langfristig sollte Übergewicht vermieden oder wenn bereits vorhanden reduziert werden. Auf die Bedeutsamkeit von körperlicher Bewegung sollte aufmerksam gemacht werden. Sechs bis zwölf Wochen nach der Geburt, unabhängig vom Stillen, wird ein postpartaler 75g-oGTT empfohlen. Da sich die Glukosetoleranzstörung in der Regel schon innerhalb von wenigen Wochen zurückbildet, sollten zum Messzeitpunkt die Glukosewerte normwertig sein. Hat sich die Glukosestoffwechselstörung nicht zurückgebildet, ist eine weiterführende Beratung sinnvoll (Kleinwechter, et al., 2011).

1.10 Behandlungsmethoden bei unerfülltem Kinderwunsch

Im Rahmen der künstlichen Befruchtung erfolgt die Kombination einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit der anschließenden Durchführung der jeweiligen ART-Methode. „ART“ ist die Abkürzung für assistierte Reproduktionstechnik und bezeichnet dabei die Wahl der durchgeführten Methode wie Insemination, In-vitro-Fertilisation ohne oder mit der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und der Embryotransfer nach Auftaubehandlung. Im Folgenden werden die einzelnen ART-Methoden und Stimulationsprotokolle näher erläutert.

1.10.1 Verfahren der assistierten Reproduktion

1.10.1.1 Intrauterine Insemination

Die IUI ist die einfachste Behandlungsmethode der ART (Butt & Chohan, 2016). Sie wird vor allem bei Paaren angewendet, bei denen keine schwerwiegenden Sterilitätsursachen gefunden werden. Eine Schwangerschaft tritt meist nur unter gleichzeitiger Hormonbehandlung und Ovulationsinduktion ein. Die Schwangerschaftsrate bei IUI liegt im Durchschnitt bei 20% pro Zyklus (Duran, Morshedi, Kruger, & Oehninger, 2002). Nachdem die Patientinnen über zehn bis zwölf Tage eine schwache hormonelle Stimulationsdosis mit Gonadotropinen erhalten haben, wird die Ovulation künstlich durch hCG-Präparate (z.B. Brevactid 5000®) ausgelöst. Zum Zeitpunkt der Ovulation, etwa 36 Stunden nach künstlicher Auslösung, wird eine aufbereitete Probe aus Sperma über einen Katheter direkt in die Gebärmutterhöhle übertragen.

Die Chancen auf eine Schwangerschaft werden durch die direkte Injektion des Spermas in das Cavum uteri erhöht, da der auf natürlichem Wege zu überwindende Weg der Spermien von der Vagina über die Cervix uteri in das Cavum uteri wegfällt.

1.10.1.2 In-vitro-Fertilisation

Die IVF ist die erste ART-Behandlungsmethode, bei der eine Eizelle außerhalb des Körpers befruchtet wird. 1978 kam Louise Brown als das erste „Retortenbaby“ nach IVF in Großbritannien auf die Welt (Cohen, et al., 2005) (Steptoe & Edwards, 1978). Die IVF wird vor allem bei infertilen Frauen mit Tubenschäden oder Endometriose oder bei männlicher Sterilität angewendet. Die durchschnittliche klinische Schwangerschaftsrate unter dieser Behandlungsmethode liegt bei 33,7%. Dabei kommt es in 71,4% der Schwangerschaften zu einer Lebendgeburt (Deutsches IVF Register, 2016).

Nach hormoneller Stimulationsbehandlung für 10 bis 12 Tage und anschließender Ovulationsinduktion mit hCG-Präparaten (z.B. Brevactid 5000®) wird die Follikelpunktion in Kurznarkose durchgeführt. Die Oozyten werden mit einer ultraschallgesteuerten Nadel abgesaugt. Durchschnittlich werden pro Follikelpunktion etwa acht bis zehn Oozyten gewonnen. Diese werden in einem Kulturmedium mit den Spermien zusammengebracht. Bei normaler Befruchtung sind nach 16 bis 20 Stunden Vorkernstadien zu erkennen. Nach 24 Stunden ist das genetische Material verschmolzen, nach 26 Stunden entwickelt sich in der Regel ein 2-Zell-Embryo. Es folgt die Übertragung von einem bis maximal drei Embryonen zwei bis fünf Tage nach Follikelpunktion über einen dünnen, biegsamen Katheter in die

Gebärmutterhöhle (Mantikou, et al., 2016) (Mölder, Drury, Costen, Hartshorne, & Czanner, 2015).

1.10.1.3 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Erst seit 1992 ist mit der Entwicklung der ICSI Kinderwunschpaaren mit hochgradig eingeschränkter Spermienqualität die Möglichkeit auf eine Schwangerschaft gegeben. Die ICSI wird auch heute vor allem bei Kinderwunschpaaren mit schlechtem Spermogramm durchgeführt, wie z.B. bei ausgeprägter Oligoasthenozoospermie. Die durchschnittliche klinische Schwangerschaftsrate unter dieser Behandlungsmethode liegt bei etwa 31,9%. In 73,0% erfolgt eine Lebendgeburt (Deutsches IVF Register, 2016).

Nach Spermiaufbereitung wird unter dem Mikroskop mithilfe eines Mikromanipulators ein Spermium in die Oozyte eingestochen. Die Spermien Selektion erfolgt zuvor mikroskopisch.

1.10.1.4 Kryokonservierung („Kryo“) und Auftaubehandlung

Kryokonservierung ist definiert als das Einfrieren von Zellen (Marrs, Greene, & Stone, 2004). Eine Lagerung von Samen, Oozyten und Oozyten bis zu den entwickelten Stadien wird bei circa minus 196°C durchgeführt. Eine Kryo ist zum Beispiel sinnvoll, wenn Spermien auf Vorrat gelagert werden sollen, Spendersamen verwendet werden, wenn wegen eines ovariellen Hyperstimulationssyndrom-Risikos (OHSS) ein Transfer erst in einem späteren Zyklus geplant ist oder wenn zu viele Oozyten bei Follikelpunktion gewonnen wurden. Nach dem Auftauen werden die Zellen noch bis zu fünf Tage in Kulturmedium bis zum Embryotransfer kultiviert. Für den Fall, dass planwidrige Embryonen entstanden sind, können diese Embryonen auf Wunsch der Patientin ebenfalls kryokonserviert werden.

1.10.2 Ovarielle Stimulation

Für die ART ist die Heranreifung von circa sechs bis acht Oozyten wünschenswert. Da in einem natürlichen Zyklus normalerweise nur eine Oozyte heranreift, ist eine ovarielle Stimulationsbehandlung notwendig. Zur Eizellreifung können follikelstimulierendes Hormon (FSH)- und LH-Präparate eingesetzt werden. Diese Medikamente werden von der Patientin selbst subkutan injiziert (Brunner, et al., 2016). Die Hormonbehandlung mit Gonadotropinen, sprich FSH- bzw. FSH- und LH-Präparaten (z.B. Puregon®, Gonal F®, Menogon HP®, Pergoveris®, Luveris®), erfolgt für zehn bis zwölf Tage (siehe Abbildung 6: Schema zur hormonellen Stimulation der Eizellreifung). Die Injektion wird täglich zur selben Uhrzeit durch die Patientin selbst durchgeführt. Erhalten die Patientinnen alternativ zu den täglichen Injektionen das FSH-Depot-Präparat Elonva®, so wird dieses mit einer Wirkung von

etwa sechs Tagen einmalig zu Beginn der Hormonbehandlung injiziert. Anschließend erfolgt bis zum Auslösetag eine weitere tägliche Stimulationsbehandlung mit FSH- und LH-Präparaten.

Als unerwünschte Nebenwirkung kann es durch die ovarielle Stimulationsbehandlung zu einem OHSS kommen, wenn die Ovulation mit hCG ausgelöst wird (Brunner, et al., 2016). Während der Stimulation der Eizellreifung werden meist zwei bis vier Labor- und Ultraschallkontrollen durchgeführt, um individuell die Hormondosis für die optimale Eizellreifung und den bestmöglichen Zeitpunkt der Follikelpunktion zu evaluieren.

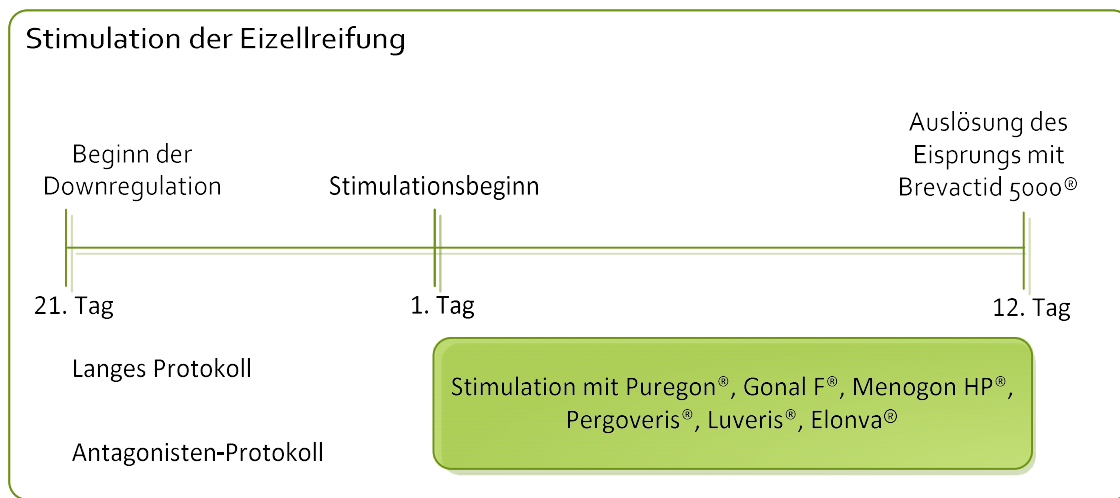


Abbildung 6: Schema zur hormonellen Stimulation der Eizellreifung

1.10.2.1 Stimulationsprotokolle bei IVF und ICSI

Downregulation

Downregulation bedeutet bei einer ART-Behandlung, dass die Ovulation künstlich blockiert wird. Sie wird eingesetzt, um ausreichend viele Oozyten unter ART heranreifen zu lassen, ohne dass es zu einer vorzeitigen Ovulation kommt. Diese Ovulation würde die polyfollikuläre Eizellreifung zunichtemachen und eine künstliche Befruchtung innerhalb dieses Behandlungszyklus könnte nicht mehr stattfinden (Albuquerque, Tso, Saconato, Albuquerque, & Macedo, 2013).

Wie in Abbildung 7 veranschaulicht, unterscheidet sich die Downregulation bei langem Protokoll und Antagonisten-Protokoll im Zeitpunkt der Durchführung und in den verwendeten Präparaten. Im langen Protokoll erfolgt die Downregulation postovulatorisch vom 21. Tag des Vorzyklus bis zur Ovulationsinduktion mit hCG (Brevactid 5000®) um den 12. Tag der Stimulation. Im Unterschied dazu beginnt die Downregulation im Antagonisten-Protokoll erst am 6. oder 7. Tag des Behandlungszyklus in Abhängigkeit der Follikelgröße und wird bis zur

Ovulationsinduktion durchgeführt (Shrestha, La, & Feng, 2015). Die im langen Protokoll verwendeten GnRH-Agonisten (Gonadotropin releasing hormon) (z.B. Decapeptyl Gyn®, Metrelef®) wirken, indem sie die GnRH-Produktion im Hypothalamus inhibieren, wodurch die Ausschüttung von FSH und vor allem LH aus der Hypophyse ausbleibt (Brunner, et al., 2016). Die im Antagonisten-Protokoll verwendeten GnRH-Antagonisten (z.B. Orgalutran®) inhibieren direkt die Ausschüttung von FSH und LH aus der Hypophyse.

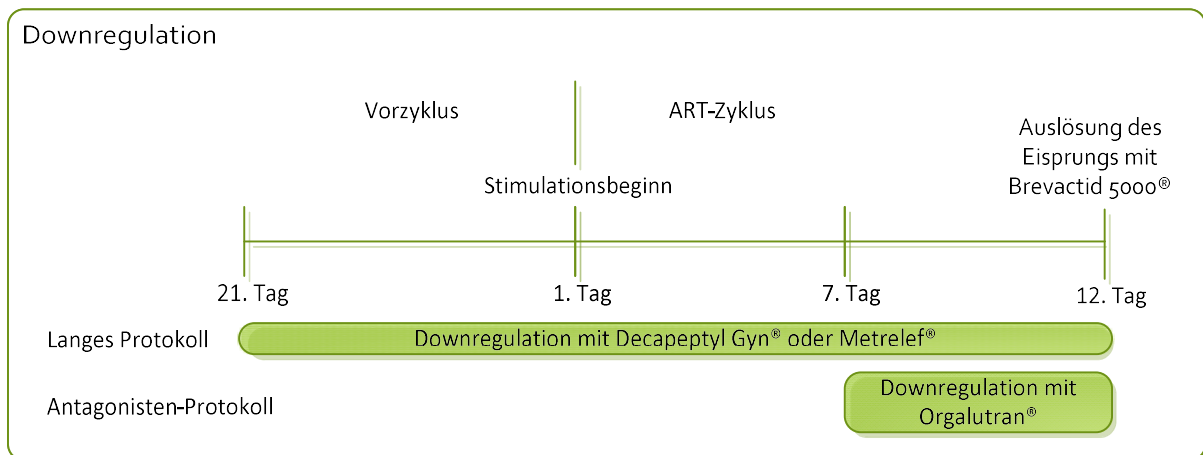


Abbildung 7: Schema zur Durchführung der Downregulation

Ovulationsinduktion

Bei IVF- und ICSI-Behandlungen ist es notwendig, die Ovulation auszulösen, um aus den herangereiften Follikeln die reifen Eizellen gewinnen zu können (Haas, et al., 2014). 5.000 Internationale Einheiten (IE) bis maximal 50.000 IE hCG (z.B. Brevactid 5000®) wurden in der Regel nach zehn bis zwölf Stimulationstagen einmalig abends durch die Patientin selbst verabreicht. Neben der Vervollständigung der Eizellreifung löst das hCG-Präparat 36 bis 40 Stunden nach Injektion die Ovulation aus.

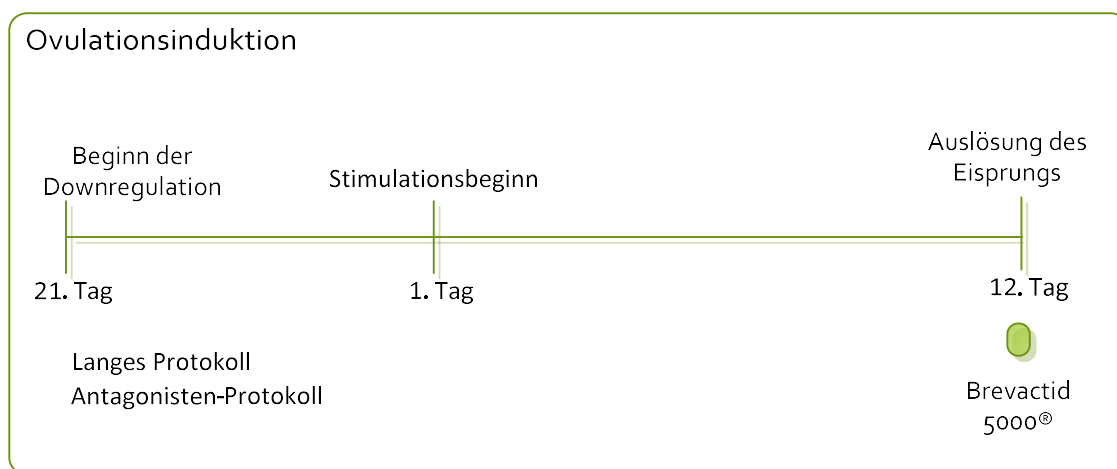


Abbildung 8: Schema zur Durchführung der Ovulationsinduktion

Lutealphasenunterstützung

Für die Nidation eines Embryos und die Entstehung einer intakten Schwangerschaft ist ein ausreichend aufgebautes Endometrium erforderlich. Wie in Abbildung 9 veranschaulicht, erhalten die Patientinnen beginnend vier oder fünf Tage nach Follikelpunktion Hormone zur Unterstützung der Gelbkörperphase. In der Regel erhalten die Patientinnen am 4. und am 7. Tag nach Follikelpunktion jeweils abends eine Ampulle eines hCG-Präparates (z.B. Brevactid 1500®). Dieses stimuliert den Gelbkörper zur Progesteron- und Östrogensekretion. Zwischen dem 10. Tag nach Follikelpunktion und der Durchführung des Schwangerschaftstests, der frühestens 14 bis 15 Tage nach Follikelpunktion bzw. IUI in einer Blutprobe erfolgt, erhalten die Patientinnen in einem stimulierten ART-Zyklus zusätzlich ein Östrogenpräparat (z.B. Progynova®) in Kombination mit einem Progesteronpräparat (z.B. Utrogest®) in Form vaginaler Kapseln. Die dreimal tägliche kombinierte orale und vaginale Anwendung soll durch die Transformation des Endometriums optimale hormonelle Implantationsbedingungen für die Embryonen schaffen.

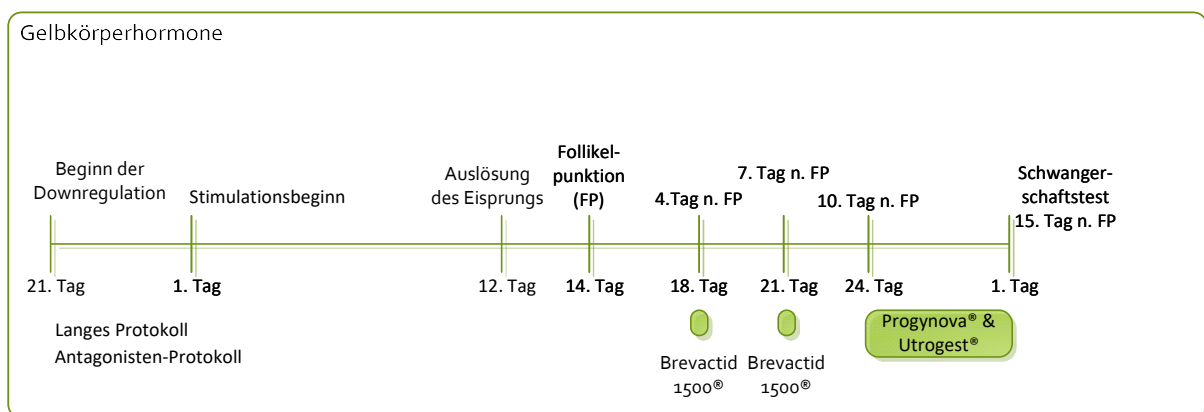


Abbildung 9: Schema zur Gabe von Gelbkörperhormonen

1.10.3 Künstlicher Zyklus

Der künstliche Zyklus (=artifizielle Zyklus) bezeichnet eine sequentielle Östrogen-Gestagen-Behandlung der Patientin zur Vorbereitung eines Embryotransfers nach Auftaubehandlung und dient der Synchronisierung von Embryo- und Schleimhautalter. So erhält die Patientin beispielsweise ab dem ersten Tag des Behandlungszyklus dreimal täglich ein orales Estradiolpräparat (z.B. Progynova® 3x2mg). Um den 12. Tag des Behandlungszyklus wird eine Ultraschallkontrolle durchgeführt, um die Schleimhauthöhe zu kontrollieren und ein Follikelwachstum auszuschließen. Der Zeitpunkt der zusätzlichen Behandlung mit Progesteron entspricht dem Zeitpunkt der Ovulation bzw. dem Zeitpunkt der Follikelpunktion zur Gewinnung der Oozyten. Ab diesem Tag bis zum Schwangerschaftstest erfolgt eine

kombinierte Östrogen-Progesteronbehandlung, z.B. mit einem vaginalen Progesteronpräparat in ausreichender Dosis für die Transformation des Endometriums (z.B. Utrogest® 3x200mg). Der Embryotransfer erfolgt entsprechend dem „Embryoalter“ (Furchungsstadium bzw. Blastozyste), daher am 3. bis 6. Behandlungstag mit zusätzlicher Progesterongabe. 14 Tage nach dem Beginn der Progesteronbehandlung kann der Schwangerschaftstest durchgeführt werden (Bals-Pratsch, et al., 1999). Bei positivem Schwangerschaftstest muss die Östrogen-Progesteron-Behandlung bis zur 12. SSW fortgeführt werden, da kein Eisprung stattgefunden hat und erst dann die endokrine Plazentafunktion die physiologische Östrogen- und Progesteronbildung im Schwangerschaftsgelbkörper übernimmt.

1.11 Metformintherapie

Metformin ist nur für die Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen, wird aber weltweit als IVF-Medikament vor allem bei PCOS und Adipositas verwendet (Christianson, et al., 2015). Gerade übergewichtige Frauen scheinen von einer dreimonatigen Metforminvorbehandlung vor Ovulationsinduktion im Rahmen eines künstlichen Behandlungszyklus zu profitieren (Morin-Papunen, et al., 2012).

Metformin wird ebenfalls bei anamnestischen Risikofaktoren für GDM und bekanntem hohem Risiko für GDM bei ART-Patientinnen erfolgreich eingesetzt (Bals-Pratsch, Großer, Seifert, Ortmann, & Seifarth, 2011). Auf die führende Rolle von Metformin für die Therapie und Prävention von GDM wurde in einer aktuellen Studie von 2016 hingewiesen (Sinai Talaulikar, Tang, & Yasmin, 2016). Laut einer Studie aus dem Jahr 2008 reduziert Metformin das Risiko für die Entwicklung eines GDM um bis zu 50% (Ratner, et al., 2008).

Obwohl diverse Studien auf die Effektivität von Metformin in der Schwangerschaft hinweisen konnten und eine Teratogenität nicht bestätigt wurde, bleibt der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft ein „Off-Label-Use“ (Sivalingam, Myers, Nicholas, Balen, & Crosbie, 2014) (Al-Biate, 2015) (Ainuddin, Karim, Hasan, & Naqvi, 2015) (Tang, Glanville, Orsi, Barth, & Balen, 2006).

Die Wirkungsweise der Biguanide ist noch nicht vollständig geklärt. Als lipophile Stoffe vermindern sie einerseits den aktiven Glukosetransport aus dem Darm durch Einlagerung in die Membran des Darmepithels. Andererseits hemmen sie die Glukoneogenese und Adenosintriphosphat-Synthese (ATP) in den Leberzellen, indem sie die Atmungskette durch Blockade des Substrattransports in die Mitochondrien hemmen. Ferner führt eine erhöhte

Anzahl von Insulinrezeptoren am Skelettmuskel zur Wirkverstärkung von Insulin und einem gesteigerten Glukoseverbrauch (Sivalingam, Myers, Nicholas, Balen, & Crosbie, 2014). Metformin gelangt mittels Organic Cation Transporter-1 in die Hepatozyten. Durch die Hemmung des mitochondrial respiratory complex I kommt es zu einer verringerten ATP-Produktion und Aktivierung des Adenosinmonophosphat-activated-kinase-Enzyms (AMPK). Die gesteigerte AMP/ATP-Ratio und vermehrte Aktivität des AMPK-Enzyms führen über eine erniedrigte Fettsäuresynthese und erniedrigte Glukoneogenese zu verminderten Insulin- und Glukosespiegeln im Blut. Dadurch wird die Hyperinsulinämie bei GDM reduziert (Owen, Doran, & Halestrap, 2000) (Li, et al., 2011). Im Gegensatz zur Insulintherapie ist bei alleiniger Monotherapie mit Metformin keine Hypoglykämie zu befürchten (Sivalingam, Myers, Nicholas, Balen, & Crosbie, 2014).

Als Nebenwirkung einer Metformintherapie können gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, epigastrisches Druckgefühl, Flatulenz und Diarrhöen, metallischer Geschmack im Mund, Vitamin-B12-Stoffwechselstörungen und eine Laktatazidose auftreten (McNamara & Isbister, 2015) (Brunner, et al., 2016).

Zusammenfassend kann aber festgestellt werden, dass weder für Frauen im gebärfähigen Alter noch für Ungeborene ein gesundheitliches Risiko durch eine Metforminbehandlung bekannt ist. Somit kann Metformin bei der Kinderwunschbehandlung und Risikofaktoren für einen GDM in der Off-Label-Use Verordnung eingesetzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die hohe Inzidenz einer früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung bei Patientinnen mit Risikofaktoren nach künstlicher Befruchtung zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests trotz prophylaktischer Metforminbehandlung ist publiziert (Bals-Pratsch, Großer, Seifert, Ortmann, & Seifarth, 2011).

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es zu überprüfen, ob eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung bei einer ART bereits innerhalb des Implantationsfensters auftritt und diagnostiziert werden kann. Ab diesem Zeitpunkt beginnt emotional für die Patientin und auch rechtlich die Schwangerschaft (Rechtssache C-506/06, 2008).

Dabei soll ermittelt werden, ob die Glukosetoleranzstörung schon vor Beginn der Maßnahmen einer ART feststellbar ist, oder ob sie sich erst im Laufe einer ART bis zum Zeitpunkt des Embryotransfers entwickelt.

Zusätzlich zum Zeitpunkt der Entstehung einer Glukosetoleranzstörung sollen auch die Risikofaktoren untersucht werden, die für die Entstehung einer Glukosetoleranzstörung bei ART verantwortlich sind und es soll geprüft werden, ob eine hormonelle Stimulationsbehandlung im Rahmen einer ART die Entstehung einer pathologischen Glukosetoleranz begünstigt. Zudem soll überprüft werden, ob sich eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung auf das Eintreten einer Schwangerschaft auswirkt.

2.2 Zusammensetzung der Patientenkollektive

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Frauen mit Risikofaktor für GDM untersucht, die im Zeitraum vom 1. April 2013 bis zum 15. Dezember 2013 im Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin pro fertilita (Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch, Dr. med Angelika Eder) eine Kinderwunschbehandlung in Anspruch genommen haben. Patientinnen mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

In die Studie wurden nur Patientinnen mit Risiko für GDM eingeschlossen, die mindestens eines der nachfolgenden modifizierten Kriterien der „Fachkommission Diabetes in Bayern“ (Fachkommission Diabetes in Bayern e.V., 2009) erfüllten:

1. Alter ≥ 35 Jahre
2. BMI ≥ 30 kg/m²
3. Diabetes Eltern/Geschwister
4. Z.n. Gestationsdiabetes
5. Z.n. Geburt Kind ≥ 4500 g
6. Z.n. Totgeburt
7. Z.n. Geburt Kind mit kongenitalen Fehlbildungen
8. Habituellem Abort
9. PCOS
10. Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz wurde in dieser retrospektiven Analyse als Symptom einer Glukosestoffwechselstörung gewertet und im Sinne modifizierter Kriterien der Fachkommission Diabetes in Bayern als weiterer Risikofaktor für GDM betrachtet. Denn eine Studie von 2011 konnte zeigen, dass die Häufigkeit eines GDM bei Patientinnen mit präkonzeptioneller Insulinresistenz signifikant erhöht ist (Bals-Pratsch, Großer, Seifert, Ortmann, & Seifarth, 2011).

2.2.1 Alter

Die 205 Patientinnen dieser Studie waren zwischen 23 und 45 Jahre alt. Das angegebene Alter der Patientinnen bezieht sich auf den Behandlungszyklusbeginn.

2.2.2 Body-Mass-Index

Der BMI wird berechnet aus Körpermasse in kg und Körpergröße in m. Die Formel lautet:

$$BMI = \frac{\text{Körpermasse in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Die Werte des Körpergewichts und der Körpergröße wurden von der Patientin erfragt und nach oben genannter Formel berechnet.

2.2.3 Diabetes mellitus in der Familienanamnese und Z.n. Gestationsdiabetes

Die Diagnose eines Diabetes mellitus in der Familienanamnese als Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM wurde nach Verwandtschaftsgrad (Eltern, Kinder, Geschwister, Großeltern, Tanten und Onkels) gegliedert. Bei gleichzeitiger Erkrankung mehrerer Verwandter wurde die Reihenfolge entsprechend des Verwandtschaftsgrads priorisiert.

2.2.4 Geburt von einem Kind ≥ 4500 g, Totgeburt, Geburt von einem Kind mit kongenitalen Fehlbildungen und habitueller Abort

Bei fehlenden Angaben zu Geburtsgewicht und Entbindungszeitpunkt wurden ein Standard-Geburtsgewicht von 3299 g und ein Standard-Entbindungszeitpunkt in der 39,9ten SSW angegeben. Für die statistische Auswertung waren die Angaben zu Geburtsgewicht und Geburtswoche aufgrund der geringen Anzahl an Datensätzen nicht relevant.

Die Angabe zu einer Totgeburt in der Anamnese wurde aufgrund geringer Anzahl an Datensätzen für die statistische Auswertung nicht beachtet.

Die Patientinnen wurden unter anderem nach Organfehlbildungen und Skelettfehlbildungen in vorausgegangenen Schwangerschaften und Geburten befragt.

Unter Aborten sind alle natürlichen Aborte vor der 22.-24. SSW zu verstehen (Kaur & Gupta, 2016). Als habituelle Aborte werden drei oder mehr Aborte in der Vorgeschichte definiert (Kleinwechter, et al., 2011) (Kaur & Gupta, 2016). In dieser retrospektiven Studie wurde ein habitueller Abort bereits ab zwei Aborten in der Vorgeschichte definiert. Denn Patientinnen mit zwei Fehlgeburten in der Vorgeschichte weisen entsprechend den profertilita-Daten fast immer einen gestörten Stoffwechsel auf und sind bereits mit zwei Fehlgeburten schon als Risikopatientinnen für einen GDM zu bewerten (Sick, Reißmann, Eder, Gutknecht, & Bals-Pratsch, 2016).

2.2.5 PCOS-Kriterien und Insulinresistenz

Die PCOS-Kriterien Anovulation und/ oder Zyklus > 35 Tage sowie Hyperandrogenämie und/ oder Akne und/ oder Hirsutismus wurden anamnestisch oder laborchemisch erhoben. Die Auswertung der Hyperandrogenämie zur Diagnostik eines PCOS war nicht möglich, da die Androgenbestimmung nur in der Follikelphase aussagekräftig ist und die Basis-Hormonmessungen sowohl in der Follikel- als auch Lutealphase erfolgt waren.

Für die Auswertung der US-Kriterien wurde auf den Ultraschallbildern aus MedITEX die Anzahl an Follikeln kleiner als zehn Millimeter in dem rechten und linken Ovar betrachtet. Es wurde in der Regel der erste Ultraschall im Diagnosezyklus zum Zeitpunkt des Erstgesprächs für die Bestimmung des AFCs verwendet. Falls das erste Ultraschallbild nicht vorhanden oder auswertbar war, wurde der AFC zum Start eines Behandlungszyklus verwendet.

Die Insulinresistenz wurde diagnostiziert, wenn im basalen oralen Glukosetoleranztest (Basis-oGTT) die Grenzwerte bei Kinderwunsch überschritten, der Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA) oder der Insulinsensitivitätsindex auffällig waren (2.3.2.2 Insulinresistenz).

2.3 Laboruntersuchungen

2.3.1 Basisdiagnostik

Routinemäßig wurde bei jeder Patientin dieser Studie zu Beginn der Kinderwunschbehandlung eine Blutentnahme zur Bestimmung von Hormonspiegeln durchgeführt. In der Regel wurden LH, FSH, Estradiol, Progesteron, Prolaktin, Testosteron, Sexual-bindendes Globulin (SHBG) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) überprüft. Zudem wurden das Schilddrüsenhormon Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) sowie die Schilddrüsenantikörper Thyreoperoxidase-Antikörper (hTPO-AK, MAK) und Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) gemessen. Auch Vitamin D gehörte zur Routinediagnostik. Im Rahmen der Erregerdiagnostik wurden Chlamydien-Immunglobulin G und -Immunglobulin A im Serum bestimmt.

Die Gonadotropine FSH und LH sind für das Follikelwachstum, die Ovulationsinduktion und die Bildung des Corpus luteum unabdingbar. Östrogen stimuliert das Wachstum des Endometriums, während Progesteron das Endometrium auf die Nidation vorbereitet und dafür sorgt, dass das Endometrium nach erfolgreicher Nidation nicht abgestoßen wird (Barbieri, 2014). Diese vier Hormone wurden zur Kontrolle des Menstruationszyklus der Patientin gemessen, dessen reibungsloser Ablauf für die Einstellung einer Schwangerschaft nötig ist.

Prolaktin wurde bei den Patientinnen zum Ausschluss einer Hyperprolaktinämie gemessen. Da Prolaktin über ein negatives Feedback die GnRH-Produktion und damit die FSH- und LH-Produktion hemmt, kann eine Hyperprolaktinämie zum Ausbleiben der Ovulation führen (Rieanrakwong, et al., 2016). Androgene wie Testosteron wurden gemessen, da eine unregelmäßige Periode oftmals auf einen erhöhten Androgenspiegel zurückzuführen ist. Ein erhöhter DHEA-Spiegel kann auf einen Nebennierenenzymdefekt wie zum Beispiel beim androgenitalen Syndrom (AGS) hinweisen, der zu vermehrter Testosteronproduktion führt (Panidis, et al., 2013).

Eine Hypothyreose wurde bei den Patientinnen durch Messung von TSH ausgeschlossen. Bei einer Hypothyreose ist TSH im Serum erhöht, die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin sind allerdings erniedrigt. Aufgrund von Feedbackmechanismen kommt es zur gesteigerten Ausschüttung von Thyreotropin-Releasing-Hormon aus dem Hypothalamus mit vermehrter Produktion von TSH in der Hypophyse. Erhöhtes Thyreotropin-Releasing-Hormon führt gleichzeitig zu einer gesteigerten Prolaktinproduktion. Dadurch kommt es zu verringerter FSH- und LH-Produktion (Somjen, et al., 1997). Da eine Hypothyreose auch Folge einer Autoimmunthyreoiditis sein kann, wurden die Schilddrüsenantikörper hTPO-AK (MAK) und TAK mitbestimmt.

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) wurde in der Regel zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum im Serum der Patientin gemessen und beschreibt die ovarielle Reserve einer Frau. AMH korreliert mit dem AFC und somit mit den Ultraschallkriterien bei PCOS. Liegt der AMH-Wert unter 1 ng/ml, spricht dies für eine reduzierte ovarielle Reserve (van Rooij, et al., 2002). Fehlende Angaben zum AMH-Wert in MedITEX wurden für die statistische Auswertung als nicht vorhandene Daten gewertet.

Hormone/Vitamine/Immunglobuline		Normwerte	Messgerät
LH	Follikelphase	< 10.0 U/l	Archiktect i4000 (Abbott Diagnostics)
	Ovulationsphase	> 20.0 U/l	
	Lutealphase	< 8.00 U/l	
	Postmenopause	20.0 - 75.0 U/l	
FSH	Follikelphase	2.00 - 10.0 U/l	Archiktect i4001 (Abbott Diagnostics)
	Ovulationsphase	2.00 - 10.0 U/l	
	Lutealphase	2.00 - 8.00 U/l	
	Postmenopause	> 20.0 U/l	
Estradiol	Follikelphase	25.0 - 200 pg/ml	Archiktect i4002 (Abbott Diagnostics)
	Ovulationsphase	: 150 - 300 pg/ml	
	Lutealphase	> 80.0 pg/ml	
	Postmenopause	< 20.0 pg/ml	
Progesteron	Follikuläre Phase	0.20 - 1.00 ng/ml	Archiktect i4003 (Abbott Diagnostics)
	Ovulation	1.00 - 2.00 ng/ml	
	frühe Lutealphase	> 2.00 ng/ml	
	mittlere Lutealphase	> 12.0 ng/ml	
	Postmenopause	0.10 - 0.80 ng/ml	
	1. Trimenon	10.0 - 50.0 ng/ml	
Prolaktin		5.18 - 26.5	Archiktect i4004 (Abbott Diagnostics)
Testosteron		10.8 - 56.9	Archiktect i4005 (Abbott Diagnostics)
SHBG	ab 14 Jahren:	26.1 – 110 nmol/l	ADVIA Centaur / XP (Siemens AG)
	orale Kontrazept	71.7 – 286 nmol/l	
	Grav. 1. Trimenon	87.0 – 389 nmol/l	
	Postmenopause ohne HRT	14.1 – 68.9 nmol/l	
	Postmenopause mit HRT	25.4 – 192 nmol/l	
DHEA	prämenopausal	80.0 – 340 µg/dl	Archiktect i4007 (Abbott Diagnostics)
	postmenopausal	10.0 – 60.0 µg/dl	
TSH		0.30 – 4.00	Archiktect i4008 (Abbott Diagnostics)
hTPO-AK (MAK)		< 60.0	ADVIA Centaur / XP (Siemens AG)
TG-AK (TAK)		< 60.0	ADVIA Centaur / XP (Siemens AG)
Vitamin D	toxisch	> 100 µg/l	LiaisonXL (DiaSorin S.p.A.) Ids-isys (IDS)
	optimal	40.0 – 60.0 µg/l	
	ausreichend	30.0 – 40.0 µg/l	
	Mangel	20.0 – 30.0 µg/l	
	schwerer Mangel	< 20.0 µg/l	

Tabelle 4: Normwerte für die Hormonroutinediagnostik vor Behandlungszyklusbeginn bei profertilita (Messung bei Synlab, Regensburg und Weiden)

2.3.2 Durchführung der Basis-oGTTs

Im Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita (Regensburg, Prof. Dr. Bals-Pratsch, Dr. med Eder) wurde bei Patientinnen mit einem Risiko für GDM (Kriterien Fachkommission Diabetes Bayern, siehe 2.2 Zusammensetzung der Patientenkollektive) vor einem Behandlungszyklus des Kinderwunschpaares ein Basis-oGTT mit Insulinresistenztestung, ein so genannter „erweiterter oGTT“, durchgeführt. Zusätzlich zur Blutglukose- und

Insulinmessung zum Zeitpunkt nüchtern, 1h, 2h aus venösem Blutplasma wurden HOMA-Index und Insulinsensitivitätsindex berechnet. Bei Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus (Nüchtern-Blutglukose ≥ 126 mg/dl) zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs wurden die Patientinnen umgehend in eine diabetologische Schwerpunkt Einrichtung überwiesen. Bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für GDM und nach Ausschluss eines manifesten Diabetes mellitus, erhielten die Patientinnen eine Metformintherapie zur Prävention eines GDM.

2.3.2.1 Glukosestoffwechselstörung

Die Grenzwerte für den Basis-oGTT wurden in der interdisziplinären profertilita-Arbeitsgruppe „FREG“ (Früh einsetzender Gestationsdiabetes) unter Mitarbeit der Mitglieder des Qualitätszirkels „Kompetenznetz Endokrinologie“ in Regensburg Dr. Manz (Internist, Angiologe, Diabetologe DDG, Regensburg), Dr. Schehler und Prof. Dr. Seifarth (Gemeinschaftspraxis für Endokrinologie, Innere Medizin und Osteologie, Regensburg) festgelegt. Der Grenzwert des Nüchtern-Glukosewerts wurde analog zum Grenzwert von GDM definiert. Ein Basis-oGTT wurde als auffällig im Sinne einer Glukosestoffwechselstörung bewertet, wenn der Nüchtern-Glukosewert ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) und/ oder der 2h-Wert ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) lag.

Zeitpunkt	Grenzwert
Nüchtern	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
[nach einer Stunde]	≥ 180 mg/dl 10,0 mmol/l]
nach zwei Stunden	≥ 140 mg/dl (7,8mmol/l)

Tabelle 5: Glukosegrenzwerte für den Basis-oGTT

Entsprechend dieser empirischen Grenzwerte für eine Glukosestoffwechselstörung wird generell ein Prädiabetes diagnostiziert, wenn eine abnorme Nüchternglukose, eine gestörte Glukosetoleranz oder ein grenzwertiger HbA1c (39 – 47 mmol/mol) vorliegt. Die abnorme Nüchternglukose bezeichnet Nüchtern-Glukosewerte im venösen Plasma im Bereich zwischen 100 und 125 mg/dl (5,6 mmol-6,9 mmol/l). Die gestörte Glukosetoleranz ist definiert als eine 2-h-Plasmaglukose im Bereich zwischen 140 und 199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l). Bei Nüchtern-Glukosewerten ≥ 126 mg/dl liegt ein Diabetes mellitus vor (Kerner & Brückel, 2013). Es erfolgte die Einteilung der Ergebnisse der Glukosetests vor und in der Schwangerschaft in unauffälligen und auffälligen Befund, Diabetes mellitus und GDM.

2.3.2.2 Insulinresistenz

Im Rahmen des „erweiterten Basis-oGTTs“ wurden für die Insulinresistenztestung die Insulinwerte zum Zeitpunkt nüchtern, nach einer und nach zwei Stunden bestimmt sowie Insulinsensitivitätsindex und HOMA-Index berechnet. Insulinsensitivität ist als eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen bzw. Insulinrezeptoren auf Insulin definiert. Eine geringe Insulinsensitivität wird auch als Insulinresistenz bezeichnet (Alebić, Bulum, Stojanović, & Duvnjak, 2014). Der Insulinsensitivitätsindex wurde nach Matsuda (Matsuda & DeFronzo, 1999) aus einer nüchternen Blutprobe berechnet.

$$\text{Insulinsensitivitätsindex} = \frac{10000}{\sqrt{\text{Glu1} * \text{INP1} * \frac{\text{Glu2} + \text{Glu3}}{2} * \frac{\text{INP2} + \text{INP3}}{2}}}$$

Glu: Glukosewert, INP: Insulinwert

Der HOMA-Index wurde aus einer nüchternen Blutprobe wie folgt berechnet:

$$\text{HOMA} - \text{Index} = \text{Glu1} * \text{INP1} * \frac{0,0555}{22,5}$$

Es gibt keine international oder national offiziell festgelegten Grenzwerte für die basalen und stimulierten Insulinwerte. Eine Insulinresistenz wird laut Definition der FREG-Arbeitsgruppe und des „Kompetenznetzes Endokrinologie“ in Regensburg definiert durch mindestens einen auffälligen Insulinwert und/oder einen auffälligen HOMA-Index und/oder einen auffälligen Insulinsensitivitätsindex (siehe Tabelle 6: Feststellung einer Insulinresistenz). Laut Kanauchi und Matthews wird eine Insulinresistenz nur über einen auffälligen HOMA- und/ oder einen auffälligen Insulinsensitivitätsindex definiert. Die Insulinwerte, die beim Basis-oGTT mitgemessen wurden, gehen in dieser zweiten Definition nicht in die Berechnung ein (Kanauchi, 2002) (Matthews, et al., 1985).

Variable	Zeitpunkt	Grenzwerte für Insulinresistenz
Insulinsensitivitätsindex	nüchtern	< 6
HOMA-Index	nüchtern	> 2
Insulinwert 1	nüchtern	> 10 mE/l
Insulinwert 2	nach 1 h	> 50 mE/l
Insulinwert 3	nach 2 h	> 25 mE/l

Tabelle 6: Feststellung einer Insulinresistenz

2.3.3 Testung auf Gestationsdiabetes

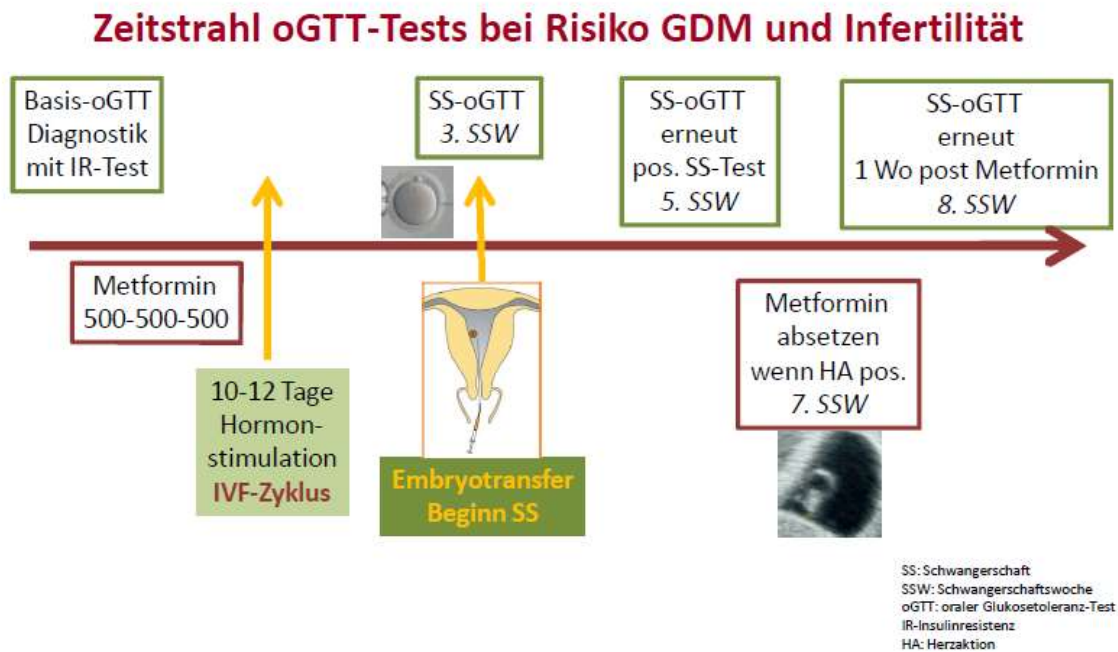


Abbildung 10: Schema zur Durchführung der oGTT-Tests bei Risiko für GDM und Infertilität (Bals-Pratsch, Frauengesundheitliche Aspekte im Kontext der Reproduktionsmedizin, 2015)

Unter Metformintherapie wurde ein erster Schwangerschafts-oGTT (SS-oGTT) in der 3. SSW, also am 2.-5. Tag nach Follikelpunktion zum Zeitpunkt des Embryotransfers bzw. 2-5 Tage nach Ovulation bei IUI, durchgeführt. Im künstlichen Zyklus nach Auftaubehandlung entspricht der Zeitpunkt Follikelpunktion bzw. Ovulation dem Starttag der vaginalen Progesterongabe. Dieser SS-oGTT innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW) ist für unsere Studie besonders wichtig und wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob schon innerhalb des Implantationsfensters ein GDM auftritt. Das Implantationsfenster entspricht der potentiellen Einnistungsphase für Blastozysten und umfasst den Zeitraum zwischen dem 5.-6. Tag nach dem LH-Konzentrationsgipfel im Serum und dem 10.-11. Tag der Sekretionsphase (Nikas, Makrigiannakis, Hovatta, & Jones, 2000) (Wildt & Licht, 2014) (Casper & Yanushpolsky, 2016). In dieser Studie wurde das Implantationsfenster als Zeitraum zwischen dem 2. und 5. Tag nach Follikelpunktion definiert. In dieser Phase wird bei der IVF- oder ICSI-Behandlung der Embryotransfer durchgeführt und entsprechend einem Urteil des Europäischen Gerichtshofs von 2008 und auch einem Urteil des Bundesarbeitsgerichts von 2015 beginnt rechtlich ab Embryotransfer die Schwangerschaft (Rechtssache C-506/06, 2008) (Rechtssache 2 AZR 237/14, 2015).

War einer von drei Blutglukosewerten (siehe Tabelle 1: Grenzwerte für GDM) zu diesem Zeitpunkt auffällig, wurde ein GDM diagnostiziert und die Patientin wurde sofort in eine Diabetesschwerpunkteinrichtung zur unverzüglichen Therapie überwiesen.

Bei unauffälligem SS-oGTT in der 3. SSW wurde in der 5. SSW nach einem positiven Schwangerschaftstest ein bis drei Tage später ein zweiter SS-oGTT durchgeführt. Die Metformintherapie wurde weiterhin fortgeführt. Bei Überschreiten der Grenzwerte wurde ein GDM diagnostiziert und die Überweisung in eine Diabetesschwerpunkteinrichtung fand statt.

Bei Ausschluss eines GDM in der 5. SSW wurde nach Feststellung einer positiven Herzaktion in der 7. SSW Metformin abgesetzt und ein dritter SS-oGTT in der 8. SSW durchgeführt.

Bei jeweils zuvor unauffälligen oGTTs wurden weitere oGTTs in der 14., 25.-28. und 33.-34. SSW seitens der Frauenärzte in Kooperation mit einem Diabetologen durchgeführt.

Für die SS-oGTTs wurden entsprechend der Leitlinie Blutröhrchen mit Citrat gepufferten Glykolysehemmern, hier GlukoExakt-Röhrchen, verwendet. Der Zusatz von mit Citrat gepufferten Glykolysehemmern erfordert im Labor eine Verdünnungskorrektur (Fobker, 2014). Bei Abnahme wurde daher darauf geachtet, dass die GlukoExakt-Röhrchen bis zur Fülllinie mit Blut gefüllt waren. Dadurch werden falsch hohe Werte vermieden (Kompetenznetz Endokrinologie, 2014).

2.4 Verfahren der assistierten Reproduktion

Die 205 Patientinnen wurden in die vier Gruppen I-IV aufgeteilt. Diese unterschieden sich jeweils in der durchgeführten ART.

In Gruppe I wurden 99 Risikopatientinnen eingeschlossen, die eine IVF mit zusätzlicher ICSI erhalten hatten. Gruppe II enthielt 27 Risikopatientinnen mit IVF. Gruppe III bestand aus 38 Risikopatientinnen mit Auftaubehandlung nach Kryo von Vorkernstadien oder in Ausnahmefällen von Embryonen. In Gruppe IV befanden sich 41 Risikopatientinnen mit IUI.

In Abbildung 11 sind die Häufigkeiten der einzelnen ART-Methoden aufgeführt.

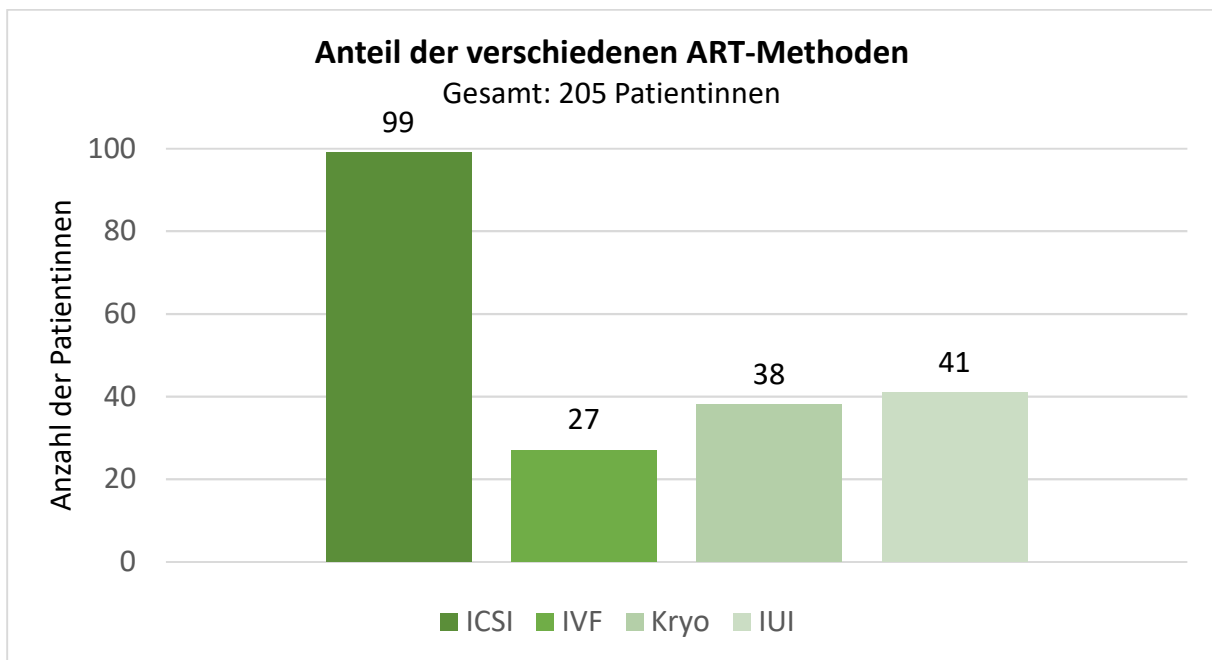


Abbildung 11: Behandlungsmethoden der assistierten Reproduktion in der Studie

Während die Patientenkollektive aus Gruppe I und II eine ovarielle Stimulationsbehandlung bei IVF- und ICSI-Behandlungen erhielten, sollten Gruppe III als Vergleichsgruppe ohne hormonelle Stimulation (künstlicher Zyklus) und Gruppe IV als Vergleichsgruppe mit weitaus niedriger Stimulationsdosis dienen. In Gruppe III wurde nur eine Patientin stimuliert und in Gruppe IV wurde nur eine Patientin nicht stimuliert.

2.5 Medikamente in der Fertilitätsbehandlung

Ovarielle Stimulationsbehandlung und Stimulationsprotokolle

Die Stimulationsbehandlung der Patientinnen bei profertilita erfolgte mit Puregon® (MSD Sharp&Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85530 Haar) oder Gonal F® (Merck Serono,

Alsfelderstraße 17, 64289 Darmstadt), reine, gentechnisch erzeugte FSH-Präparate, mit dem Depot-Präparat Elonva® (MSD Sharp&Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85530 Haar) oder mit kombinierten FSH- und LH-Präparaten wie Menogon HP® (FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstr. 7, 24103 Kiel) oder Pergoveris® (Merck Serono, Alsfelderstraße 17, 64289 Darmstadt). Zusätzlich konnte Luveris® (Merck Serono, Alsfelderstraße 17, 64289 Darmstadt) als reines LH-Präparat mit Puregon® oder Gonal F® kombiniert werden.

Die Patientinnen erhielten im Rahmen der Downregulation bei Durchführung des langen Protokolls entweder Decapeptyl Gyn® (FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstr. 7, 24103 Kiel) als einmalige Depot-Spritze, die über mehrere Wochen wirkt, oder Metrelef® (FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstr. 7, 24103 Kiel) in Form von täglich zu applizierendem Nasenspray. Alternativ wurde bei dem Antagonisten-Protokoll Orgalutran® (MSD Sharp&Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85530 Haar) verordnet, als ein täglich zu substituierender GnRH-Antagonist.

Die Ovulationsinduktion erfolgte durch Brevactid 5000® (FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstr. 7, 24103 Kiel).

Zur Lutealphasenunterstützung erhielten die Patientinnen eine zweimalige Gabe von Brevactid 1500® (FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstr. 7, 24103 Kiel). Zudem wurde das Östrogenpräparat Progynova® (Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena) in Kombination mit dem Progesteronpräparat Utrogest® (Dr. Kade/Besins Pharma GmbH, Rigistr. 2, 12277 Berlin) in Form vaginaler Kapseln appliziert. Alle Präparate wurden im „Off-Label-Use“ verwendet (Brunner, et al., 2016) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

Metformin

Alle Patientinnen dieser retrospektiven Studie erhielten bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für GDM Metformin im Off-Label-Use (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Das Medikament wurde im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verordnet und nach ausführlicher Aufklärung wurde seitens der Patientin eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Die Patientinnen von profertilita wurden mit dreimal 500 mg als Standarddosis behandelt. Die Dosierung erfolgte einschleichend. Für sieben Tage sollten 500 mg nach dem Abendessen, für weitere sieben Tage je 500 mg nach dem Frühstück und Abendessen und danach jeweils 500 mg zu den drei Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Individuell wurde eine Dosissteigerung auf eine Maximaldosis von 2500 mg pro Tag durchgeführt.

Einnahmeschema von Metformin 1000 mg-Tabletten:

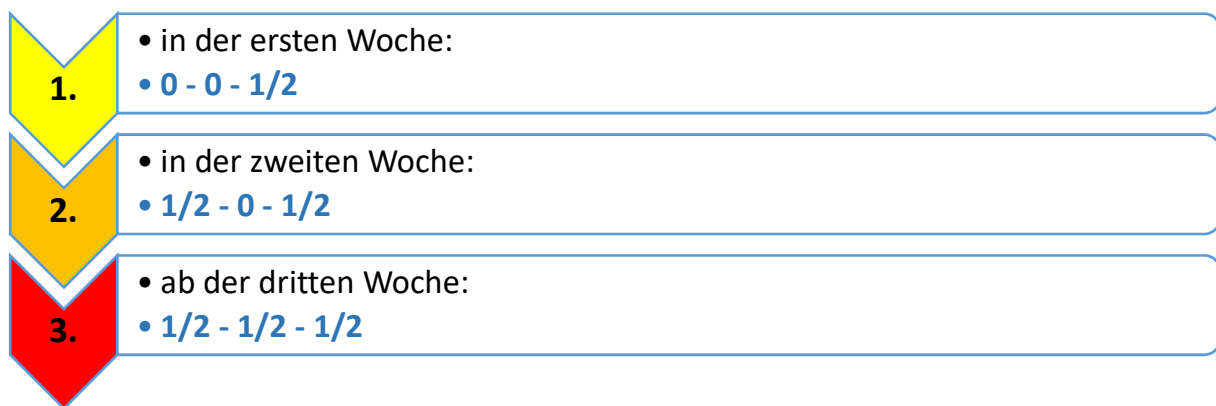


Abbildung 12: Einnahmeschema von Metformin im Off-Label-Use

2.6 Schwangerschaftsnachweis

Zur Diagnostik einer Schwangerschaft nach künstlicher Befruchtung wurde der hCG-Wert im Serum etwa 14 bis 17 Tage nach Follikelpunktion gemessen, bzw. 14 bis 17 Tage nach Start der vaginalen Progesterongabe bei Auftaubehandlung im artifiziellen Zyklus. Der Schwangerschaftstest wurde als positiv bewertet, wenn hCG Werte ≥ 5 mIU/ml erreicht wurden.

Zur Differenzierung zwischen einer biochemischen oder einer klinischen Schwangerschaft muss das Ergebnis des ultrasonografischen Nachweises einer Chorionhöhle abgewartet werden. Eine klinische Schwangerschaft wurde dann diagnostiziert, wenn mindestens eine Chorionhöhle in der Regel in der 7. SSW dargestellt werden konnte. Konnte zu diesem Zeitpunkt eine positive Herzaktion nicht eindeutig festgestellt werden, wurde die Sonografie eine Woche später wiederholt. Eine biochemische Schwangerschaft wurde festgestellt, wenn der hCG-Wert zunächst auf Werte ≥ 5 mIU/ml anstieg, anschließend aber wieder abfiel, ohne dass eine klinische Schwangerschaft im Ultraschall bestätigt werden konnte.

Eine klinische Schwangerschaft ist definiert durch das Vorliegen von mindestens einer intra- oder extrauterinen Chorionhöhle. Die klinische Schwangerschaftsrate wird pro Embryotransfer angegeben und gibt an, bei wie vielen Frauen nach Embryotransfer mindestens eine Chorionhöhle nachweisbar ist. Eine intakte Schwangerschaft liegt beim Nachweis von mindestens einer intrauterinen Chorionhöhle mit positiver Herzaktion vor. Für die Auswertung von klinischen und intakten Schwangerschaften wurden in dieser Studie nur Patientinnen berücksichtigt, bei denen ein Embryotransfer dokumentiert war.

2.7 Verwaltung der Patientendaten

Die Patientendaten wurden in MedITEX IVF im Rahmen der klinischen Routine im Sinne einer elektronischen Karteikarte dokumentiert (CRITEX GmbH, Stobäusplatz 4, 93047 Regensburg). MedITEX IVF ist speziell für die Reproduktionsmedizin entwickelt worden und ermöglicht eine optimale Therapiedokumentation und dient der Qualitätssicherung. Es ist das wichtigste Dokumentationsprogramm für die Qualitätskontrolle in Deutschland. Die Daten werden pseudonymisiert an das deutsche IVF-Register exportiert.

Von allen Patientinnen liegt eine schriftliche Einwilligungserklärung zur anonymisierten Datenauswertung vor.

2.8 Vorgehensweise bei der Datenerhebung

2.8.1 Erstellung der MedITEX-Tabelle

Im ersten Schritt wurden die behandlungsrelevanten Patientendaten wie unter anderem Patientenidentifikationsnummer, Alter und BMI einschließlich der klinischen und embryologischen Behandlungsdaten aller bis dato im Kinderwunschzentrum profertilita behandelten Patientinnen aus MedITEX in eine Excel-Tabelle exportiert. Diese Excel-Tabelle wurde als MedITEX-Tabelle bezeichnet.

2.8.2 Einfügen der diagnostischen SS-oGTTs

Im zweiten Schritt wurden die Glukosewerte aus einer Liste mit diagnostischen oGTTs aus dem medizinischen Fachlabor synlab MVZ Weiden GmbH (Dr. med. Dr. rer. nat. Schultis) in die MedITEX-Tabelle von Hand übertragen. In der Liste von synlab sind Daten von allen Patientinnen aufgelistet, die im Zeitraum vom 1. April 2013 bis 15. Dezember 2013 untersucht wurden. Da die Liste der diagnostischen oGTTs nur Patientennamen, Geburtsdatum, oGTT-Ergebnisse und Testdatum enthielt, wurde für jede Patientin die Patientenidentifikationsnummer mithilfe des jeweiligen Patientennamens und Geburtsdatums aus MedITEX herausgesucht. Anhand der Patientenidentifikationsnummer wurden die Werte des diagnostischen oGTTs in die MedITEX-Tabelle übertragen.

Pro Behandlungszyklus wurden maximal drei diagnostische oGTTs plus ein Basis-oGTT mit Insulinresistenztestung durchgeführt. Anhand des Testdatums (oGTT) wurde mithilfe der Zyklusdokumentation in MedITEX der Zeitpunkt des Tests in Bezug auf den Behandlungszyklus ermittelt. Entsprechend wurden die Glukosewerte der SS-oGTTs den Zeitpunkten Embryotransfer bzw. Implantationsfenster (3. SSW), Schwangerschaftstest (5. SSW) und in Schwangerschaft nach Absetzen von Metformin (8. SSW) zugeordnet.

2.8.3 Einfügen der Basis-oGTT-Werte

Zu den Patientinnen mit SS-oGTTs aus der oben beschriebenen Liste wurden aus einer zweiten Liste aus dem medizinischen Fachlabor synlab MVZ Weiden GmbH (Dr. med. Dr. rer. nat. Schultis) die Basis-oGTTs entnommen. Zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs wurden die Patientinnen zusätzlich auf eine Insulinresistenz getestet. Dazu wurden Insulinwerte zum Zeitpunkt nüchtern, 1 h und 2 h gemessen. Zudem wurden HOMA- und Insulinsensitivitätsindex berechnet. Diese wurden mit der Formel aus Kapitel 2.3.2 Durchführung der Basis-oGTTs berechnet und eingefügt.

Abbildung 13 skizziert den diagnostischen Algorithmus zur Erkennung eines GDM.

Ablauf der Diagnostik und Behandlung von Diabetes mellitus und GDM

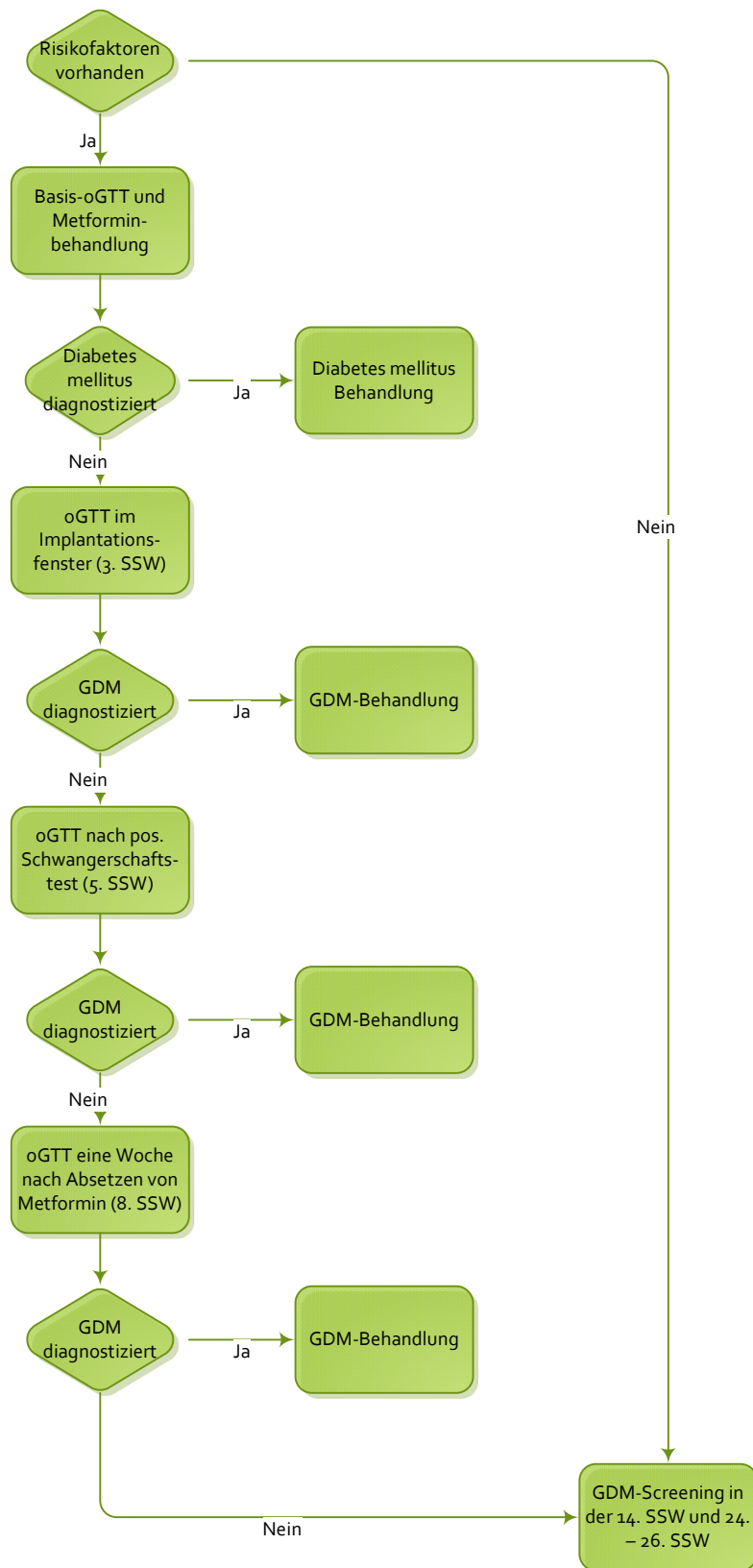


Abbildung 13: Ablauf der Diagnostik vor und nach ART bei Risiko für GDM

2.8.4 Anamnesedaten und Laborwerte

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Daten wurden für jeden der 205 Behandlungszyklen über 30 anamnestische Parameter, Risikofaktoren für GDM, Schwangerschaftsverläufe und Laborwerte aus der MedITEX-Datenbank inklusive Anamneseverlauf entnommen und eingetragen. Dafür wurden auch relevante Arztbriefe durchsucht.

Bei fehlenden AFC-Angaben vor Beginn des Behandlungszyklus wurden die Ultraschallbilddokumentationen erneut ausgewertet und die Anzahl an Follikeln nachgetragen. Mithilfe des AFCs wurde das US-Kriterium für PCOS überprüft (siehe 1.5.1 Polyzystisches Ovarsyndrom).

Bei fehlenden Angaben zum geplanten Entbindungstermin einer Schwangerschaft, die durch den vorliegenden Behandlungszyklus entstand, wurde dieser mithilfe der Naegele-Regel durch MedITEX berechnet und eingetragen. Die erweiterte Naegele-Regel berechnet den Entbindungstermin wie folgt: zum ersten Tag der letzten Regelblutung werden sieben Tage addiert, anschließend drei Monate subtrahiert, dann ein Jahr addiert und die Abweichung vom regulären 28-Tage-Menstruationszyklus addiert bzw. subtrahiert (Baskett & Nagele, 2000).

Die historischen Schwangerschaftsdaten wurden mit dem Anamneseverlauf verglichen und auf ihre Plausibilität hin geprüft. Die anamnestische Angabe zum Vorliegen eines GDM wurde mit den diagnostischen Glukosewerten verglichen.

2.8.5 Finalisierung der MedITEX-Tabelle

Um eine sinnvolle Statistik berechnen zu können, wurde die MedITEX-Tabelle auf die relevanten Daten reduziert. Patientinnen, bei denen keine diagnostischen oGTTs durchgeführt wurden, wurden herausgenommen. Zusätzlich wurden alle für diese Arbeit nicht relevanten Informationen über die Patientinnen wie zum Beispiel Anzahl atretischer Eizellen und Leitfollikelgröße entfernt. Zuletzt wurde die Datentabelle anonymisiert.

Abbildung 14 verdeutlicht die Vorgehensweise bei der Datenerhebung zu dieser retrospektiven Studie.

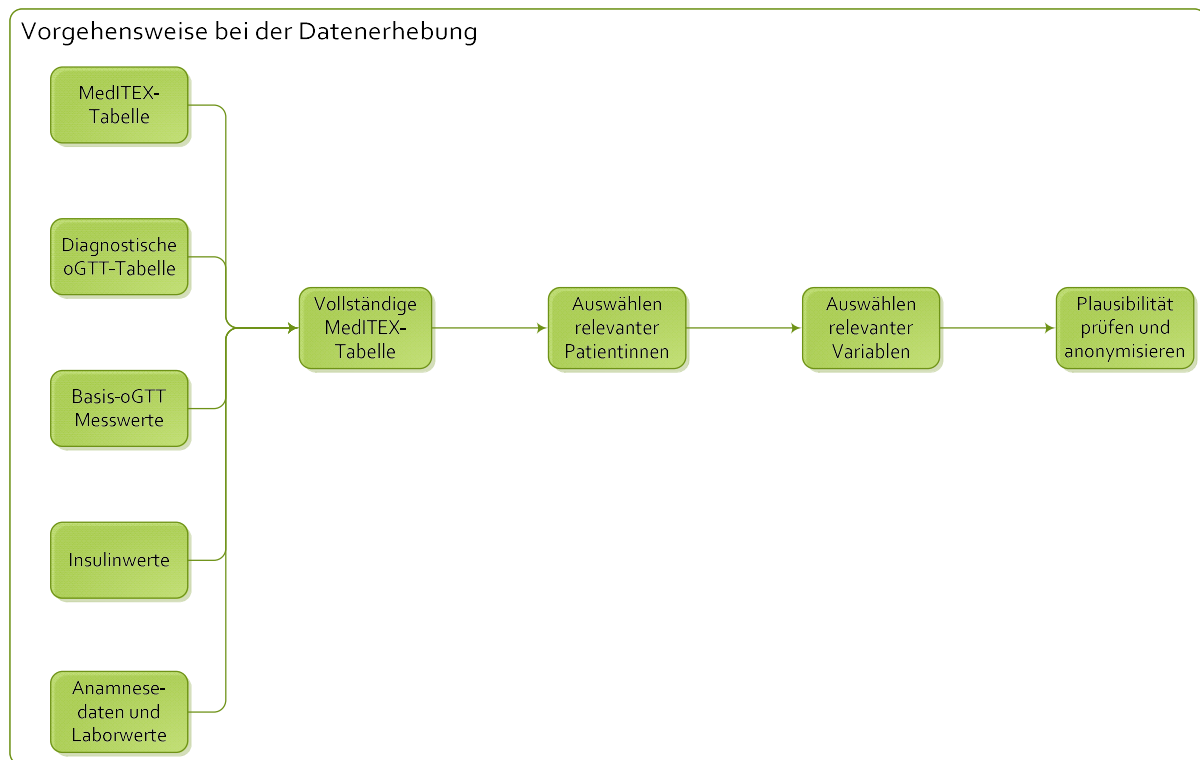


Abbildung 14: Vorgehensweise bei der Datenerhebung

2.9 Statistik

Zur deskriptiven Darstellung der Daten wurden für kontinuierliche Daten der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum verwendet. Kategoriale Daten wurden mit absoluten Häufigkeiten und Prozentwerten dargestellt, wobei zum Vergleich zweier Gruppen der Chi-Quadrat Tests verwendet wurde. Zur Identifizierung prognostischer Faktoren für die Entwicklung eines GDM bzw. eines auffälligen oGTTs wurden einfache logistische Regressionsmodelle berechnet. Als Effektgrößen wurden Odds Ratio (OR), zugehörige 95% Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte berichtet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf 5% festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus wegen des multiplen Testens angewendet. Zur Datenhaltung und Datenanalyse wurde das Softwarepaket SPSS 22.0 verwendet.

2.10 Ethikkommission

Für die retrospektive Auswertung dieser Studie wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg am 23.01.2014 erteilt (siehe 10.1 Ethikvotum der Universität Regensburg).

3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse erfolgte die Erfassung und Auswertung einer früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung bei 205 Patientinnen mit Risikofaktoren für GDM.

3.1 Patientencharakteristik

3.1.1 Risikofaktoren für Gestationsdiabetes

Alter und Body-Mass-Index

Die Studie sollte prüfen, ob sich der BMI und das Alter bei Patientinnen mit GDM von Patientinnen ohne GDM unterscheiden

Die Patientinnen waren zwischen 23 und 45 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter betrug 34,0 Jahre. Das Alter der Patientinnen ohne GDM lag zwischen 26 und 45 Jahren, mit einem Mittelwert von 33,9 Jahren. Die Altersspanne bei Patientinnen mit GDM lag zwischen 23 und 45 Jahren, mit einem Mittelwert von 34,1 Jahren. Das durchschnittliche Alter von Patienten mit GDM unterschied sich demnach kaum von demjenigen Alter bei Patientinnen ohne GDM.

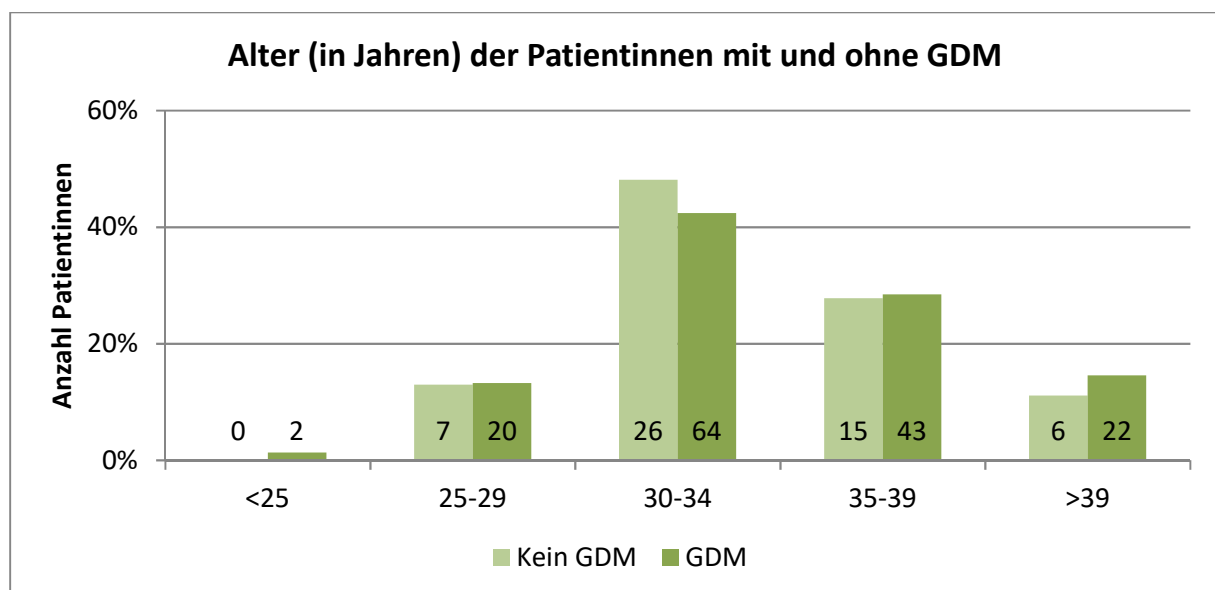


Abbildung 15: Alter der Patientinnen

Die Patientinnen dieser retrospektiven Studie wiesen einen BMI zwischen 18,0 kg/m² und 40,7 kg/m² auf, mit einem durchschnittlichen BMI von 23,6 kg/m². Bei Patientinnen ohne GDM lag der BMI zwischen 18,3 kg/m² und 39,0 kg/m², mit einem Mittelwert von 24,0 kg/m². Der BMI bei Patientinnen mit GDM nahm Zahlen zwischen 18,0 kg/m² und 40,7 kg/m² an, mit

einem Mittelwert von 23,5 kg/m². Der BMI war bei den Patientinnen mit GDM im Durchschnitt etwas geringer als bei Patientinnen ohne GDM.

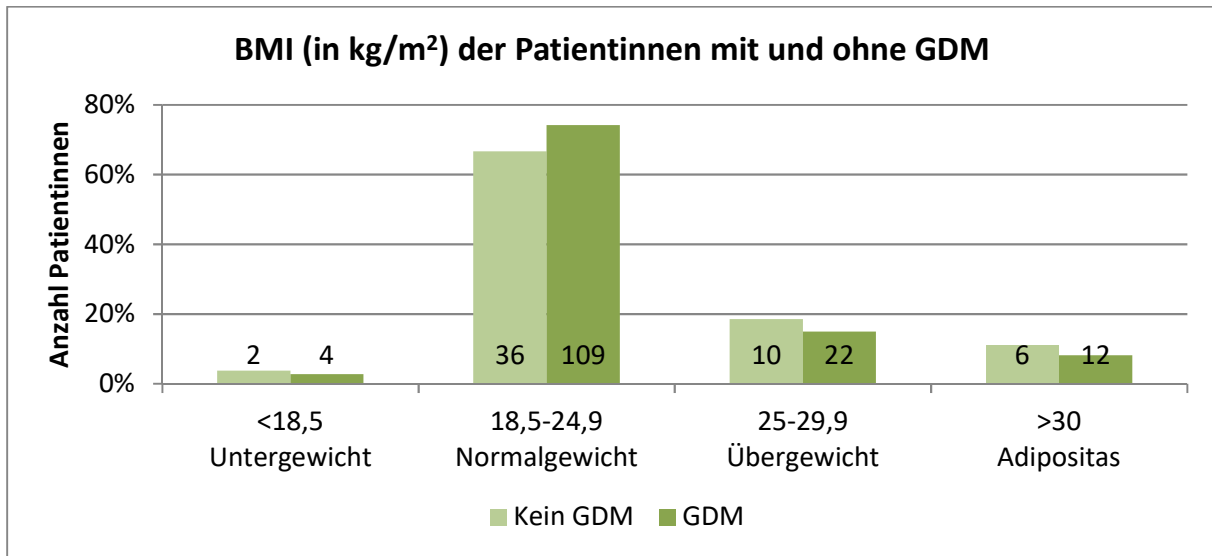


Abbildung 16: BMI der Patientinnen [BMI-Kategorisierung nach (Berg, et al., 2014)]

Vergleicht man den BMI der Patientinnen mit und ohne GDM, so fällt auf, dass die Patientinnen mit GDM im Durchschnitt etwas häufiger normalgewichtig waren, wohingegen die Patientinnen ohne GDM häufiger übergewichtig und adipös waren.

Familiärer Diabetes mellitus

Insgesamt wiesen 30,2% der Patientinnen (n=62) einen familiären Diabetes mellitus auf. Von den Patientinnen mit familiärem Diabetes mellitus entwickelten 83,9% (n=52) einen GDM.

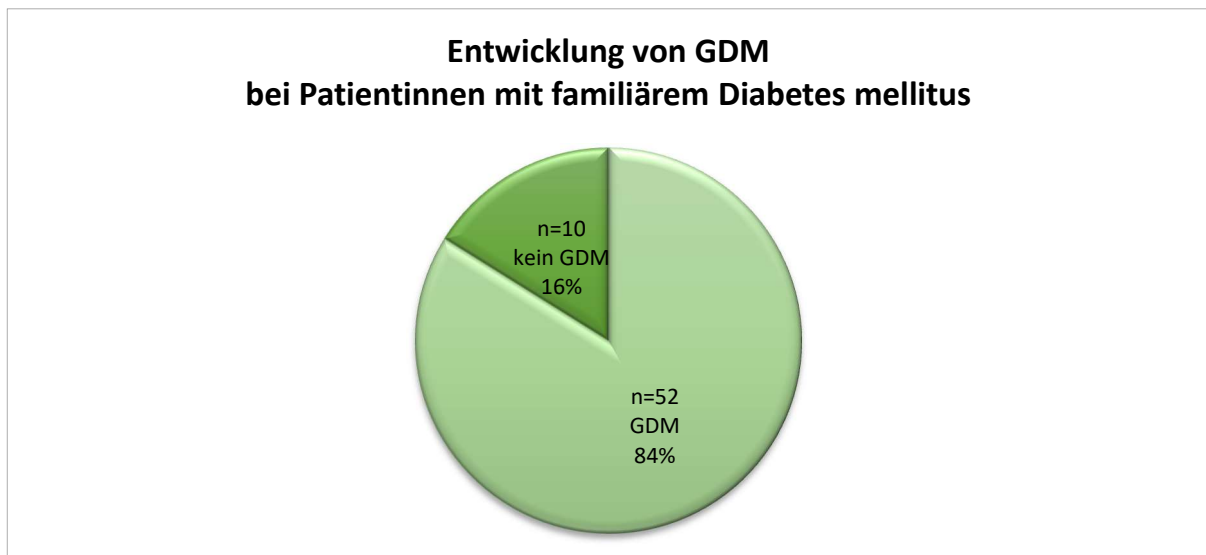


Abbildung 17: Entwicklung von GDM bei Patientinnen mit familiärem Diabetes mellitus

Es wurde untersucht, wie häufig Patientinnen mit und ohne GDM einen familiären Diabetes mellitus in der Anamnese aufwiesen. Während bei 18,5% der Patientinnen (n=10) ohne GDM ein familiärer Diabetes mellitus bekannt war, wiesen 34,4% (n=52) der Patientinnen mit GDM eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus auf. Damit lag die Anzahl an familiärem Diabetes mellitus bei Patientinnen mit GDM in etwa doppelt so hoch wie bei Patientinnen ohne GDM. Die Anzahl an familiärem Diabetes mellitus für alle Patientinnen wurde nach Verwandtschaftsgraden aufgetrennt. Bei 18,5% der Patientinnen (n=38) hatten die Eltern und/ oder Kinder einen Diabetes mellitus. Bei 0,5% der Patientinnen (n=1) war ein Diabetes mellitus bei Geschwistern bekannt. 11,2% der Patientinnen (n=23) berichteten von einem Diabetes mellitus bei Großeltern und/ oder Tanten und/ oder Onkel.

Zustand nach Gestationsdiabetes

10,2% der Patientinnen (n=21) wiesen einen GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft auf. Während bei 5,6% der Patientinnen ohne GDM (n=3) in einer vorangegangenen Schwangerschaft ein GDM aufgetreten war, wurde bereits bei 11,9% der Patientinnen mit GDM (n=18) ein GDM in einer früheren Schwangerschaft diagnostiziert. 18 von 21 Patientinnen mit einem GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft entwickelten in einer darauffolgenden Schwangerschaft also erneut einen GDM. Damit lag die Anzahl an früherem GDM in der Vorgeschichte bei Patientinnen mit GDM doppelt so hoch wie bei Patientinnen ohne GDM.

Habitueeller Abort

Bei 14 von 205 Patientinnen war ein habitueeller Abort bekannt, das entsprach 7,4% der Patientinnen mit GDM (n=10) und 7,4% der Patientinnen ohne GDM (n=4). Es konnte kein Unterschied zwischen der Anzahl an habituellen Aborten bei Patientinnen mit und ohne GDM festgestellt werden.

PCOS-Kriterien

Im Folgenden wurde die Anzahl an GDM bei Patientinnen mit und ohne PCOS untersucht. 74 der 205 Patientinnen wiesen ein PCOS auf. 71,6% der Patientinnen mit PCOS (n=53) entwickelten einen GDM, während 74,8% der Patientinnen ohne PCOS (n=98) einen GDM entwickelten. Die logistische Regression ergab bei einem p-Wert von 0,619 keine Signifikanz von PCOS auf die Entwicklung eines GDM. Die einzelnen PCOS-Kriterien wurden auf ihre Häufigkeit hin geprüft. Die Anzahl der Kriterien bei Patientinnen mit und ohne GDM sollte verglichen werden.

Eine Anovulation konnte bei 3,9% der Patientinnen (n=8) festgestellt werden. Bei 1,9% der Patientinnen ohne GDM (n=1) lag eine Anovulation vor, verglichen mit 4,6% der Patientinnen mit GDM (n=7). Die Anzahl von Anovulationen lag bei der Patientengruppe mit GDM doppelt so hoch wie bei Patientinnen ohne GDM. 11,2% der Patientinnen (n=23) wiesen einen Zyklus > 35 Tage auf. Die Häufigkeit eines Zyklus > 35 Tage lag bei Patientinnen ohne GDM bei 16,7% (n=9) und bei Patientinnen mit GDM bei 9,3% (n=14). Patientinnen ohne GDM wiesen etwa doppelt so häufig einen verlängerten Zyklus auf wie Patientinnen mit GDM. 39,0% der Patientinnen (n=80) wies eine Akne auf, wobei sich bei 40,7% der Patientinnen ohne GDM (n=22) und 38,4% der Patientinnen mit GDM (n=58) eine Akne manifestierte. Die Häufigkeit von Akne unterschied sich in den beiden Gruppen nur um 2,3%. 30,2% der Patientinnen (n=62) wiesen einen Hirsutismus auf. Während 31,5% der Patientinnen ohne GDM (n=17) einen Hirsutismus aufwiesen, zeigten 29,8% der Patientinnen mit GDM (n=45) einen Hirsutismus. Die Häufigkeit von Hirsutismus unterschied sich um 1,7% zwischen den Patientinnen mit und ohne GDM. Bei 45,9% der Patientinnen (n=94) waren die Ultraschallkriterien erfüllt (siehe 1.5.1 Polyzystisches Ovarsyndrom), das entsprach 53,7% der Patientinnen ohne GDM (n=29) und 43,0% der Patientinnen mit GDM (n=65). Damit hatten die Patientinnen ohne GDM 10,7% häufiger polyzystische Ovarien als die Patientinnen mit GDM.

Die einzelnen PCOS-Kriterien sollten auf ihre Relevanz für die Entwicklung eines GDM innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW) und/ oder zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests (5. SSW) und/ oder in Schwangerschaft nach Absetzen von Metformin (8. SSW) getestet werden. Das PCOSa-Kriterium ist definiert durch eine Anovulation und/ oder einen Zyklus > 35 Tage in der Patientenanamnese. Bei 27 der 205 Patientinnen war das PCOSa-Kriterium erfüllt. Während 66,7% der Patientinnen mit diesem Kriterium (n=18) einen GDM entwickelten, wiesen 74,7% der Patientinnen ohne dieses Kriterium (n=133) einen GDM auf. In der logistischen Regression konnte keine Signifikanz für das PCOSa-Kriterium in Bezug auf die Entwicklung von GDM festgestellt werden (p-Wert=0,376). Das PCOSb-Kriterium ist definiert durch das Vorliegen einer Hyperandrogenämie und/ oder einer Akne und/ oder eines Hirsutismus. 105 der 205 Patientinnen wiesen ein PCOSb-Kriterium auf. 73,3% der Patientinnen mit PCOSb-Kriterium (n=77) und 74,0% der Patientinnen ohne PCOSb-Kriterium (n=74) entwickelten einen GDM. In der logistischen Regression zeigte sich keine signifikante Korrelation des PCOSb-Kriteriums in Bezug auf die Entwicklung von GDM (p-Wert=0,914). Das PCOSc-Kriterium ist definiert durch erfüllte Ultraschallkriterien. 94 der 205 Patientinnen erfüllten das PCOSc-Kriterium. Während 69,1% der Patientinnen mit PCOSc-Kriterium (n=65)

einen GDM entwickelten, waren es bei den Patientinnen ohne dieses Kriterium 77,5% (n=86). Es konnte keine Signifikanz in der Auswirkung des PCOSc-Kriteriums auf die Entwicklung eines GDM festgestellt werden (p-Wert=0,177). Weder das Vorliegen eines PCOS, noch die einzelnen PCOS-Kriterien a, b und c haben in dieser retrospektiven Studie einen signifikanten Einfluss auf GDM.

Logistische Regression

Im Folgenden wurde die Aussagekraft der einzelnen Risikofaktoren von GDM auf die Entwicklung eines GDM innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW) und/ oder zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests (5. SSW) und/ oder in Schwangerschaft nach Absetzen von Metformin (8. SSW) überprüft.

In der logistischen Regression konnte nachgewiesen werden, dass ein familiärer Diabetes mellitus das Risiko für einen GDM um das 2,3-fache steigert (OR = 2,311 (95%-CI 1,076-4,963)). Diese positive Korrelation war mit einem p-Wert von 0,032 signifikant.

Bei Vorliegen des Risikofaktors Zustand nach GDM tendierten die Patientinnen mit 2,3-fach erhöhtem Risiko zu der Entwicklung eines GDM. Es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden (OR = 2,301 (95%-CI 0,650-8,145); p = 0,196).

Die Risikofaktoren BMI ≥ 30 (OR = 0,706 (95%-CI 0,251-1,985); p = 0,509), Alter ≥ 35 Jahre (OR = 1,189 (95%-CI 0,629-2,241); p = 0,595), Geburt eines Kindes mit kongenitalen Fehlbildungen (OR = 0,349 (95%-CI 0,048-2,541); p = 0,299), habitueller Abort (OR = 0,887 (95%-CI 0,266-2,954); p = 0,844) und PCOS (OR = 0,850 (95%-CI 0,448-1,614); p = 0,619) zeigten in dieser retrospektiven Studie keine Korrelation zu der Entwicklung von GDM und keine Signifikanz.

Risikofaktoren	OR (95%-CI)	p-Wert
BMI ≥ 30 kg/m²	0,706 (0,251-1,985)	0,509
Alter ≥ 35 Jahre	1,189 (0,629-2,241)	0,595
Diabetes Eltern/Geschwister/Großeltern	2,311 (1,076-4,963)	0,032
Z.n. Gestationsdiabetes	2,301 (0,650-8,145)	0,196
Z.n. Geburt Kind mit kongenitalen Fehlbildungen	0,349 (0,048-2,541)	0,299
Habitueeller Abort	0,887 (0,266-2,954)	0,844
PCOS	0,850 (0,448-1,614)	0,619

Tabelle 7: Auswirkung der Risikofaktoren auf die Entwicklung eines GDM

Anti-Müller-Hormon

Es sollte die Bedeutung des AMH auf die Entwicklung eines GDM geprüft werden. Betrachtete man AMH als Prädiktor für GDM, so ergab sich eine Odds Ratio von 0,992 (95%-CI 0,814–1,208) und ein p-Wert von 0,936. Daraus lässt sich schließen, dass in dieser Studie AMH keinen signifikanten Einfluss auf GDM hat.

3.1.2 Anamnestische Angaben zu Schwangerschaften und Anzahl an Kindern

62,0% der Patientinnen (n=127) hatten noch keine Schwangerschaft vor Beginn des untersuchten Behandlungszyklus gehabt. 21,5% der Patientinnen (n=44) wiesen schon eine Schwangerschaft in der Vorgeschichte auf, 10,7% der Patientinnen (n=22) hatten bereits zwei Schwangerschaften, 5,4% der Patientinnen (n=11) drei Schwangerschaften und 0,5% der Patientinnen (n=1) vier Schwangerschaften gehabt. Im Folgenden wurde die Anzahl an Schwangerschaften vor dem untersuchten Behandlungszyklus bei Patientinnen mit und ohne GDM untersucht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen mit GDM in der Vorgeschichte seltener schwanger gewesen waren als Patientinnen ohne GDM. Von den Patientinnen ohne GDM hatten 55,6% (n= 30) noch keine Schwangerschaft gehabt, 22,2% der Patientinnen (n=12) hatten eine, 14,8% der Patientinnen (n=8) hatten zwei und 7,4% der Patientinnen (n=4) bereits drei Schwangerschaften in der Anamnese. Bei den Patientinnen mit GDM wiesen 64,2% (n=97) keine, 21,2% der Patientinnen (n=32) eine, 9,3% der Patientinnen (n=14) zwei, 4,6% der Patientinnen (n=7) drei und 0,7% der Patientinnen (n=1) vier Schwangerschaften in der Anamnese auf. Patientinnen mit GDM hatten 8,6% seltener eine positive Schwangerschaftsanamnese als Patientinnen ohne GDM.

74,1% der Patientinnen (n=152) waren vor dem untersuchten Behandlungszyklus kinderlos. 22,4% (n=46) der Patientinnen hatten bereits ein Kind, 2,9% der Patientinnen (n=6) hatten zwei Kinder und 0,5% der Patientinnen (n=1) hatte drei Kinder. Im Folgenden wurde die Anzahl an Kindern vor dem untersuchten Behandlungszyklus bei Patientinnen mit und ohne GDM getrennt untersucht. Es sollte überprüft werden, ob die Anzahl an Kindern in der Anamnese bei Patientinnen mit GDM niedriger liegt als bei Patientinnen ohne GDM. 70,4% der Patientinnen (n=38) ohne GDM waren kinderlos. 27,8% der Patientinnen (n=15) hatten ein Kind und 1,9% der Patientinnen (n=1) hatten zwei Kinder. Bei den Patientinnen mit GDM waren 75,5% (n=114) kinderlos, 20,5% der Patientinnen (n=31) hatten ein Kind, 3,3% der Patientinnen (n=5) hatten zwei Kinder und 0,7% der Patientinnen (n=1) hatte drei Kinder. Die Kinderlosigkeit lag bei Patientinnen mit GDM 5,1% höher als bei Patientinnen ohne GDM.

3.2 Auswertung der oGTTs

3.2.1 Auswertung des Basis-oGTTs mit Insulinresistenztestung

Es sollte untersucht werden, wie viele Patientinnen bereits auffällige Glukosewerte zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs und damit eine präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung aufweisen. Die Basis-oGTTs wurden im Hinblick auf die jeweils angewandte ART-Methode untersucht.

Der Basis-oGTT war bei 33 von 205 Patientinnen (16,3%) auffällig. Die Anzahl an auffälligen Basis-oGTTs lag in der „IUI“-Gruppe mit 22,0% (n=9) am höchsten, gefolgt von der „IVF“-Gruppe mit 18,5% (n=5) und der „ICSI“-Gruppe mit 15,3% (n=15). In der „Kryo“-Gruppe hatten nur 10,8% (n=4) einen auffälligen Basis-oGTT.

In Abbildung 18 sind die Häufigkeiten von präkonzeptionellen Glukosestoffwechselstörungen bei den verschiedenen reproduktionsmedizinischen Methoden dargestellt.

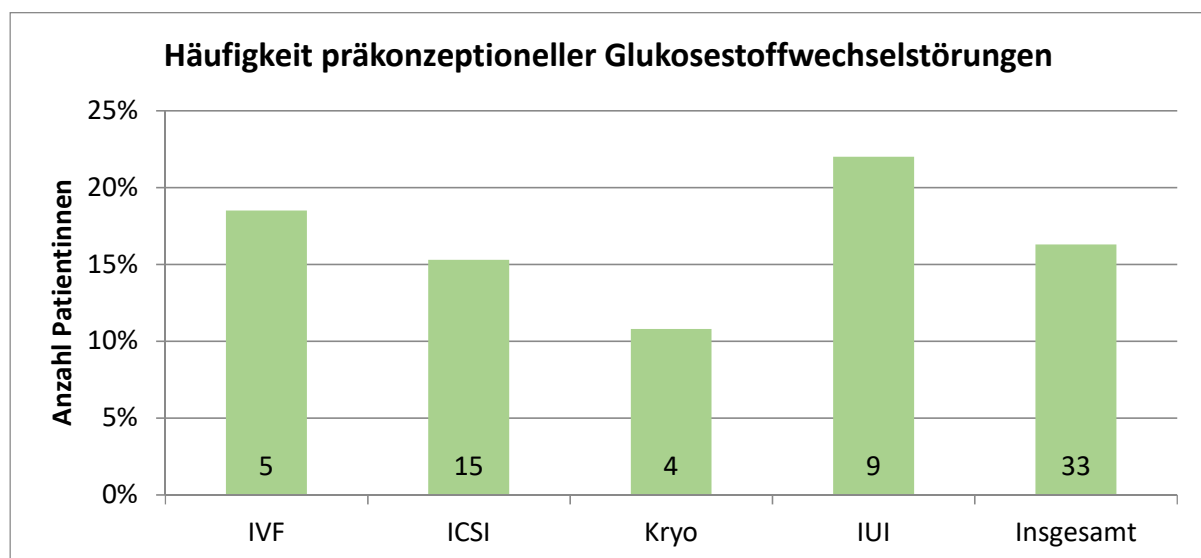


Abbildung 18: Häufigkeit von präkonzeptionellen Glukosestoffwechselstörungen

Es sollten die einzelnen Variablen des Basis-oGTTs bei Patientinnen geprüft werden, die im weiteren Verlauf einen GDM entwickeln oder keinen GDM entwickeln. Zudem wurde untersucht, ob der Insulinsensitivitätsindex bei Patientinnen mit GDM niedriger, der HOMA-Index höher, die Insulinwerte höher und die Glukosewerte höher sind als bei Patientinnen ohne GDM.

Glukosewerte des Basis-oGTTs in [mg/dl]		Nüchtern	1h-Wert	2-Wert
Alle Patientinnen	Minimum	72,2	41,5	35,7
	Maximum	111,0	227,0	179,0
	Mittelwert	86,3	103,2	90,1
Patientinnen mit GDM	Minimum	72,2	41,5	39,0
	Maximum	111,0	201,0	179,0
	Mittelwert	86,8	103,9	90,3
Patientinnen ohne GDM	Minimum	74,9	50,2	35,7
	Maximum	98,1	227,0	173,0
	Mittelwert	84,7	101,4	89,6

Tabelle 8: Glukosewerte des Basis-oGTTs

Die durchschnittliche Höhe des Nüchtern-, 1h- und 2h-Glukosewertes unterschied sich bei Patientinnen mit und ohne GDM kaum, die Werte waren tendenziell bei GDM-Patientinnen höher.

Wurden für die Bestimmung der Insulinresistenz die Insulinwerte zum Zeitpunkt nüchtern, 1h und 2h mit einbezogen, wiesen 162 der 205 Patientinnen eine Insulinresistenz auf, wohingegen bei ausschließlicher Betrachtung von HOMA und Insulinsensitivitätsindex 87 Patientinnen auffällig waren. Nach beiden Definitionen der Insulinresistenz gab es in der IUI-Gruppe den höchsten und in der IVF-Gruppe den niedrigsten Anteil an insulinresistenten Patientinnen.

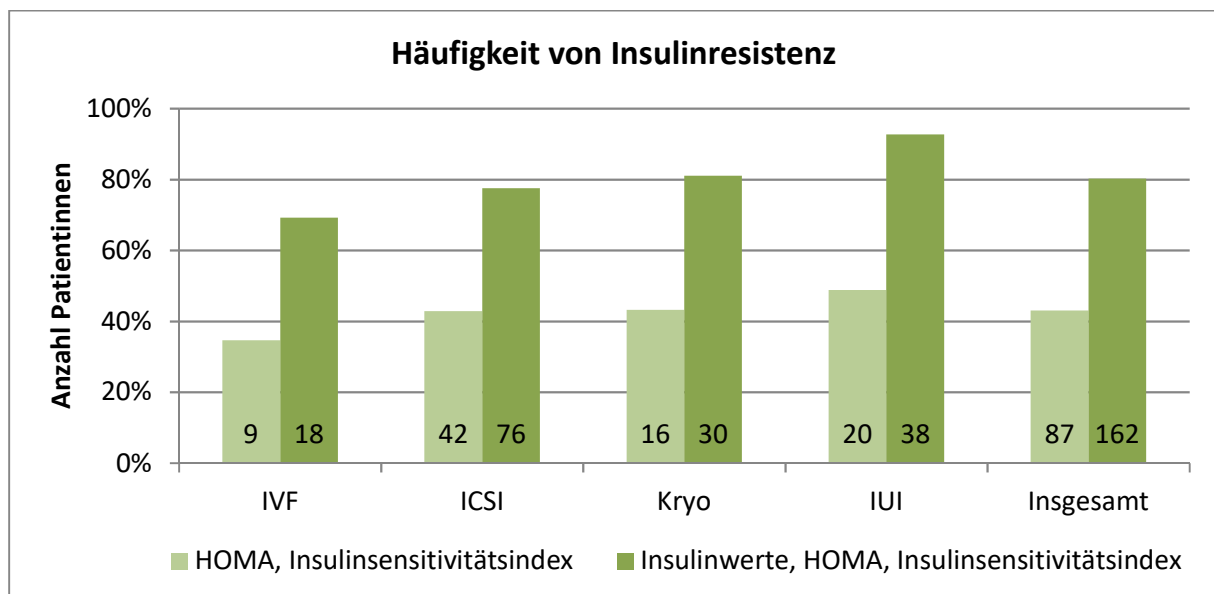


Abbildung 19: Insulinresistenz mit und ohne Einbeziehen der Insulinwerte

Der Insulinsensitivitätsindex lag zwischen 1,2 und 24, mit einem Mittelwert von 7,2. Bei Patientinnen ohne GDM lag er zwischen 1,6 und 17,5 mit einem Mittelwert von 7,5. Bei Patientinnen mit GDM nahm der Insulinsensitivitätsindex Werte zwischen 1,2 und 24 an, mit einem Mittelwert von 7,2. Der Insulinsensitivitätsindex unterschied sich im Durchschnitt nicht bei Patientinnen mit und ohne GDM, war aber tendenziell bei GDM-Patientinnen höher.

Der HOMA-Index lag zwischen 0,1 und 5,4, mit einem Mittelwert von 1,6. Bei Patientinnen ohne GDM lag er zwischen 0,4 und 4,3 mit einem Mittelwert von 1,6. Bei Patientinnen mit GDM war der HOMA-Index-Wert zwischen 0,1 und 5,4 angesetzt, mit einem Mittelwert von 1,6. Der HOMA-Index unterschied sich durchschnittlich nicht bei Patientinnen mit und ohne GDM.

Insulinwerte in [mIE/l]		Nüchtern	1h-Wert	2-Wert
Alle Patientinnen	Minimum	0,5	6,2	4,2
	Maximum	21,4	290,0	213,0
	Mittelwert	7,5	67,9	43,9
Patientinnen mit GDM	Minimum	0,5	6,2	4,2
	Maximum	21,4	227,0	213,0
	Mittelwert	7,4	68,2	43,7
Patientinnen ohne GDM	Minimum	2,0	9,0	4,6
	Maximum	20,7	290,0	181,0
	Mittelwert	7,6	67,0	44,7

Tabelle 9: Insulinwerte im Rahmen der Insulinresistenztestung

Bei der durchschnittlichen Höhe der Nüchtern-, 1h- und 2h-Insulinwerte gab es bei Patientinnen mit und ohne GDM keine relevanten Unterschiede.

3.2.2 Auswertung der diagnostischen SS-oGTTs

Die Prävalenz von GDM bei den verschiedenen reproduktionsmedizinischen Methoden wurde berechnet. Hierzu wurden die Ergebnisse der SS-oGTTs in der 3., 5. und 8. SSW verwendet.

Insgesamt entwickelten 73,7% der Patientinnen (n=151) einen GDM, wobei 68,2% der Patientinnen (n=116) den GDM bereits innerhalb des Implantationsfensters entwickelten. Bei der „IVF“-Gruppe wurde der GDM bei 88,9% (n=24) diagnostiziert, 87,0% (n=20) davon wurden innerhalb des Implantationsfensters auffällig. 80,5% (n=33) der Patientinnen in der „IUI“-Gruppe entwickelten einen GDM, wobei 76,5% (n=26) den GDM bereits innerhalb des Implantationsfensters aufwiesen. Bei der „Kryo“-Gruppe wurde bei 71,1% der Patientinnen (n=27) ein GDM diagnostiziert, die Diagnose GDM wurde bei 69,2% (n=18) innerhalb des Implantationsfensters gestellt. Die Häufigkeit von GDM lag in der „ICSI“-Gruppe mit 67,7% (n=67) am niedrigsten. 59,8% der Patientinnen (n=52) in der „ICSI“-Gruppe entwickelten einen GDM bereits innerhalb des Implantationsfensters. Es zeigt sich, dass die meisten Patientinnen unabhängig von der reproduktionsmedizinischen Methode einen GDM schon innerhalb des Implantationsfensters entwickeln. Nur wenige Patientinnen entwickeln einen GDM noch zu späterem Zeitpunkt.

Abbildung 20 vergleicht die Häufigkeiten von GDM innerhalb des Implantationsfensters (SS-oGTT der 3. SSW) mit der Gesamthäufigkeit von GDM (SS-oGTTs der 3., 5. und 8. SSW) aufgeteilt nach den verschiedenen reproduktionsmedizinischen Methoden.

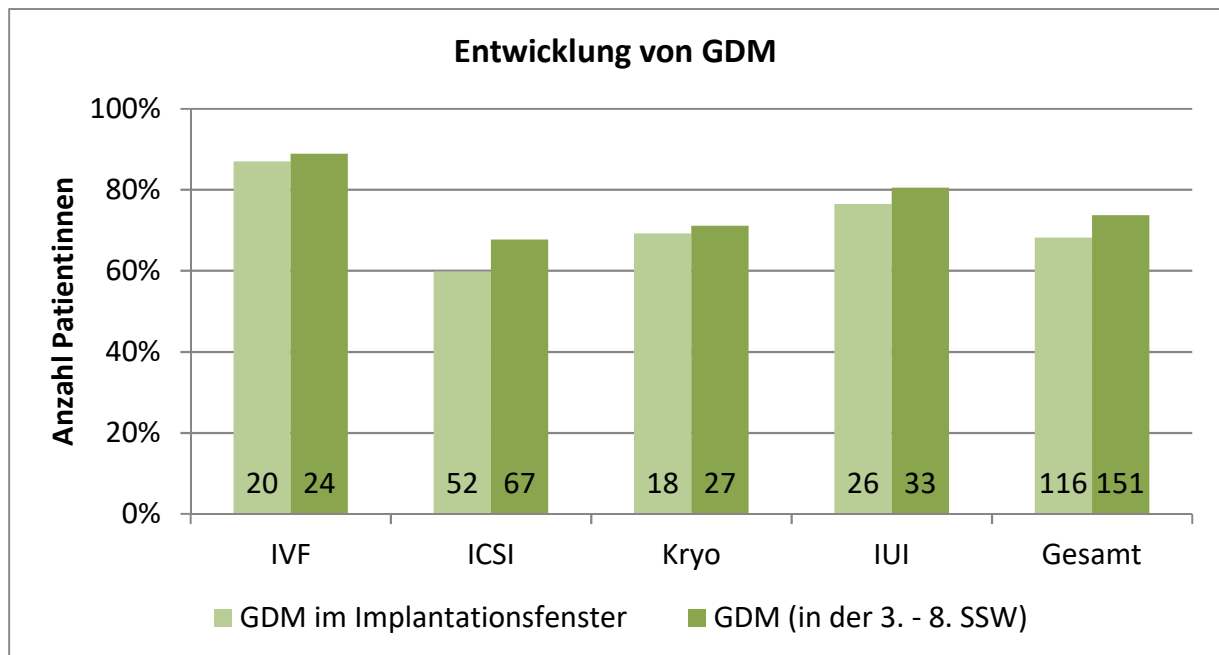


Abbildung 20: GDM innerhalb des Implantationsfensters im Vergleich zu Gesamt-GDM

Die einzelnen Variablen der drei SS-oGTTs wurden im Folgenden untersucht. Es sollte untersucht werden, um wie viel sich die einzelnen Glukosewerte bei Patientinnen mit und ohne GDM unterscheiden.

Glukosewerte des SS-oGTTs 3. SSW in [mg/dl]		Nüchtern	1h-Wert	2-Wert
Alle Patientinnen	Minimum	76,6	52,1	39,7
	Maximum	126,0	261,0	247,0
	Mittelwert	93,6	139,9	113,0
Patientinnen mit GDM	Minimum	78,8	52,1	57,5
	Maximum	126,0	261,0	247,0
	Mittelwert	95,9	145,6	116,6
Patientinnen ohne GDM	Minimum	76,6	72,5	39,7
	Maximum	91,9	178,0	153,0
	Mittelwert	87,6	125,7	103,7

Tabelle 10: Glukosewerte des SS-oGTTs in der 3. SSW

Der durchschnittliche Nüchtern-Glukosewert des SS-oGTTs in der 3. SSW lag bei Patientinnen mit GDM 8,3 mg/dl über dem Glukosewert der Patientinnen ohne GDM, der 1h-Glukosewert war um 19,9 mg/dl und der 2h-Glukosewert um 12,9 mg/dl höher.

Glukosewerte des SS-oGTTs 5. SSW in [mg/dl]		Nüchtern	1h-Wert	2-Wert
Alle Patientinnen	Minimum	78,6	93,6	45,7
	Maximum	104,0	243,0	202,0
	Mittelwert	91,8	152,4	123,2
Patientinnen mit GDM	Minimum	84,1	105,0	45,7
	Maximum	104,0	243,0	202,0
	Mittelwert	93,4	159,4	128,9
Patientinnen ohne GDM	Minimum	78,6	93,6	53,0
	Maximum	91,5	170,0	149,0
	Mittelwert	87,0	132,0	106,4

Tabelle 11: Glukosewerte des SS-oGTTs in der 5. SSW

Der durchschnittliche Nüchtern-Glukosewert des SS-oGTTs in der 5. SSW lag bei Patientinnen mit GDM 6,4 mg/dl, der 1h-Glukosewert 27,4 mg/dl und der 2h-Glukosewert 22,5 mg/dl höher als bei Patientinnen ohne GDM.

Glukosewerte des SS-oGTTs 8. SSW in [mg/dl]		Nüchtern	1h-Wert	2-Wert
Alle Patientinnen	Minimum	82,1	88,6	57,0
	Maximum	101,0	193,0	150,0
	Mittelwert	91,2	137,9	104,4
Patientinnen mit GDM	Minimum	87,6	96,7	57,0
	Maximum	101,0	193,0	150,0
	Mittelwert	94,9	142,1	102,8
Patientinnen ohne GDM	Minimum	82,1	88,6	74,8
	Maximum	91,1	150,0	124,0
	Mittelwert	86,8	132,9	106,4

Tabelle 12: Glukosewerte des SS-oGTTs in der 8. SSW

Der durchschnittliche Nüchtern-Glukosewert des SS-oGTTs in der 8. SSW lag bei Patientinnen mit GDM 8,1 mg/dl über dem Glukosewert der Patientinnen ohne GDM, der 1h-Glukosewert war um 9,2 mg/dl und der 2h-Glukosewert um 3,6 mg/dl höher.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der 1h-Glukosewert bei allen drei SS-oGTTs am stärksten zwischen Patientinnen mit und ohne GDM variiert. Die Nüchtern-Glukosewerte unterscheiden sich zwischen Patientinnen mit GDM und Patientinnen ohne GDM im Durchschnitt am geringsten, gefolgt von den 2h-Glukosewerten. Die Ergebnisse des SS-oGTTs in der 5. SSW differieren im Durchschnitt am stärksten zwischen Patientinnen mit und ohne GDM. Die Differenz zwischen den Glukosewerten bei Patientinnen mit und ohne GDM ist bei dem SS-oGTT in der 3. SSW am zweitgrößten und am geringsten bei dem SS-oGTT in der 8. SSW.

3.2.3 Auswertung der diagnostischen SS-oGTTs in Abhängigkeit von den Ergebnissen des Basis-oGTTs

Es sollte untersucht werden, ob ein auffälliger Basis-oGTT auf die Entwicklung eines GDM schließen lässt.

Während die Patientinnen mit zuvor schon diagnostizierter präkonzeptioneller Glukosestoffwechselstörung durchschnittlich in 84,8% (n=28) einen GDM entwickelten, zeigten 71,8% der Patientinnen (n=122) ohne präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung einen GDM. Die Wahrscheinlichkeit, einen GDM zu entwickeln, ist bei auffälligem Basis-oGTT im Vergleich zu einem unauffälligen Testergebnis erhöht. Allerdings ist die Anzahl an unauffälligen Basis-oGTTs in dieser Studie auch deutlich höher als die Anzahl auffälliger Basis-oGTTs.

Von den Patientinnen mit auffälligem Basis-oGTT entwickelten unter Metforminbehandlung 100,0% (n=5) der „IVF“-Gruppe einen GDM, 88,9% (n=8) der „IUI“-Gruppe, 80,0% (n=12) der „ICSI“-Gruppe und 75,0% (n=3) der „Kryo“-Gruppe. Von den Patientinnen mit unauffälligem Basis-oGTT entstand bei 86,4% (n=19) der „IVF“-Gruppe ein GDM, bei 78,1% (n=25) der „IUI“-Gruppe, bei 69,7% (n=23) der „Kryo“-Gruppe und bei 66,3% (n=55) der „ICSI“-Gruppe.

In Abbildung 21 sind die Häufigkeiten von GDM jeweils nach verschiedenen ART-Methoden aufgeteilt bei Patientinnen mit auffälligem und unauffälligem Basis-oGTT aufgeführt.

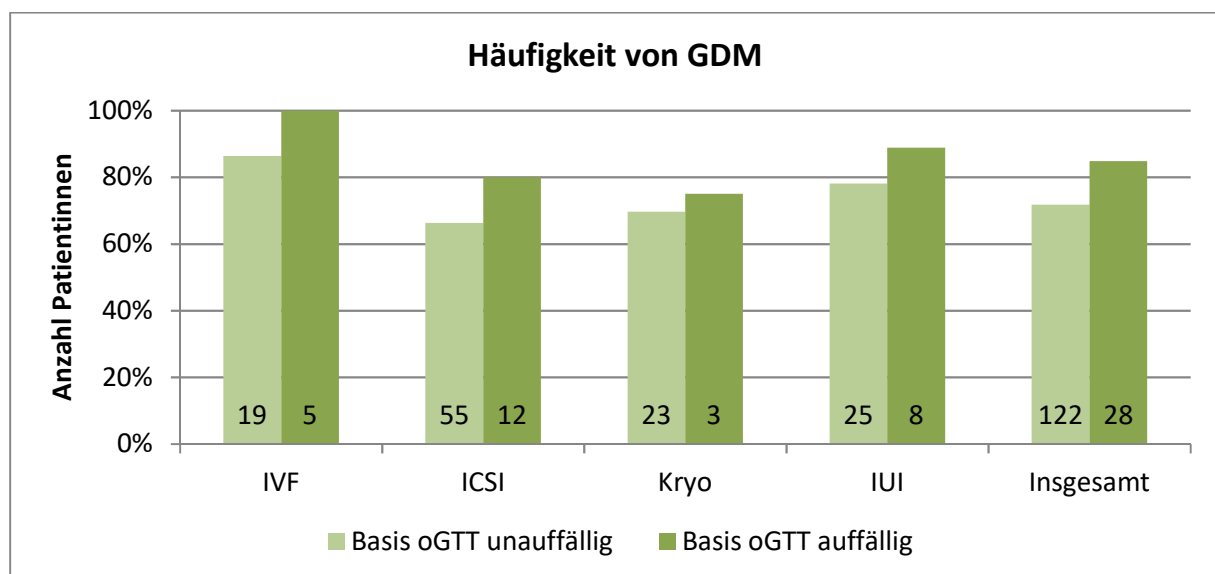


Abbildung 21: Häufigkeit von GDM in Abhängigkeit von den Ergebnissen des Basis-oGTTs

3.2.4 Zusammenhang von Insulin-, Glukosewerten, HOMA-Index und Insulinsensitivitätsindex mit auffälligen SS-oGTTs innerhalb des Implantationsfensters

Im Folgenden wurde der Einfluss der einzelnen Parameter des Basis-oGTTs auf die Entwicklung eines GDM innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW) untersucht.

Weder die Insulinwerte noch die Glukosewerte zeigten einen signifikanten Einfluss auf GDM. Aufgrund des kleinsten p-Wertes ($p=0,06$) scheint der Nüchtern-Glukosewert bei einer Odds Ratio von 1,056 (95%-CI 0,998-1,119) am ehesten ein Prädiktor für einen auffälligen SS-oGTT innerhalb des Implantationsfensters zu sein. HOMA-Index und Insulinsensitivitätsindex zeigten keinen signifikanten Einfluss auf einen GDM.

Basis-oGTT-Variable	OR (95%-CI)	p-Wert
Insulinwert nüchtern	0,857 (0,928-1,094)	0,857
Insulinwert 1h	1,002 (0,995-1,009)	0,565
Insulinwert 2h	1,001 (0,990-1,012)	0,815
Glukosewert nüchtern	1,056 (0,998-1,119)	0,060
Glukosewert 1h	1,007 (0,996-1,019)	0,203
Glukosewert 2h	1,005 (0,989-1,022)	0,515
HOMA	1,111 (0,778-1,587)	0,563
Insulinsensitivitätsindex	0,958 (0,878-1,044)	0,325

Tabelle 13: Auswirkung der einzelnen Basis-oGTT-Variablen auf die Entwicklung eines GDM

In Bezug auf die Korrelation einer Insulinresistenz mit GDM wurden die zwei verschiedenen Definitionen von Insulinresistenz mit und ohne Einbeziehung der Insulinwerte isoliert betrachtet (siehe 2.3.2.2 Insulinresistenz). Es konnte keine Korrelation zwischen einer Insulinresistenz und der Entwicklung eines GDM festgestellt werden. Die Odds Ratio betrug bei Verwendung der ersten Definition der Insulinresistenz mit Insulinwerten, HOMA- und Insulinsensitivitätsindex 0,779 (95%-CI 0,343-1,766) bei einem p-Wert von 0,549. Unter Anwendung der zweiten Definition der Insulinresistenz mit HOMA- und Insulinsensitivitätsindex war die Odds Ratio 1,090 (95%-CI 0,578-2,058) bei einem p-Wert von 0,789.

Definition der Insulinresistenz	OR (95%-CI)	p-Wert
Insulinresistenz (HOMA, Insulinsensitivitätsindex, Insulinwerte nüchtern, 1h, 2h)	0,779 (0,343-1,766)	0,549
Insulinresistenz (HOMA, Insulinsensitivitätsindex)	1,090 (0,578-2,058)	0,789

Tabelle 14: Auswirkung der Insulinresistenz auf die Entwicklung eines GDM

3.3 Einfluss der Stimulationsbehandlung mit FSH auf die Entwicklung von Gestationsdiabetes innerhalb des Implantationsfensters

3.3.1 Deskriptive Statistik der FSH-Dosis

160 der 205 Patientinnen wurden mit FSH stimuliert. Die minimale FSH-Dosis betrug 150 International Units (IU), die maximale 4200 IU. Durchschnittlich wurden die Patientinnen mit 1406 IU behandelt.

Die FSH-Gesamtdosis wurde in Bezug auf die durchgeführte reproduktionsmedizinische Methode näher untersucht. In der „IVF“-Gruppe wurden 25 von 27 Patientinnen mit einem Minimum von 750 IU und einem Maximum von 3550 IU stimuliert. Die durchschnittliche Stimulationsdosis in dieser Gruppe betrug 1515 IU. 94 von 99 Patientinnen in der „ICSI“-Gruppe erhielten eine Stimulation mit FSH. Die minimale Stimulationsdosis bei der „ICSI“-Gruppe betrug 150 IU, die maximale Dosis 4200 IU. Durchschnittlich wurden die Patientinnen der „ICSI“-Gruppe mit 1632 IU stimuliert. In der „Kryo“-Gruppe erhielt nur eine Patientin von 38 Patientinnen eine FSH-Stimulation mit einer Dosis von 796 IU. Denn der Embryotransfer fand im Rahmen einer Kryo-Auftaubehandlung in der Regel im artifiziiellen Zyklus statt. In der „IUI“-Gruppe wurden 40 von 41 Patientinnen mit einer minimalen Dosis von 300 IU und einer maximalen Dosis von 1825 IU stimuliert. Im Durchschnitt erhielten diese Patientinnen 821 IU. Die Patientinnen unter einer ICSI-Behandlung wurden durchschnittlich mit der höchsten FSH-Dosis stimuliert, gefolgt von der IVF-, IUI- und Kryo-Methode.

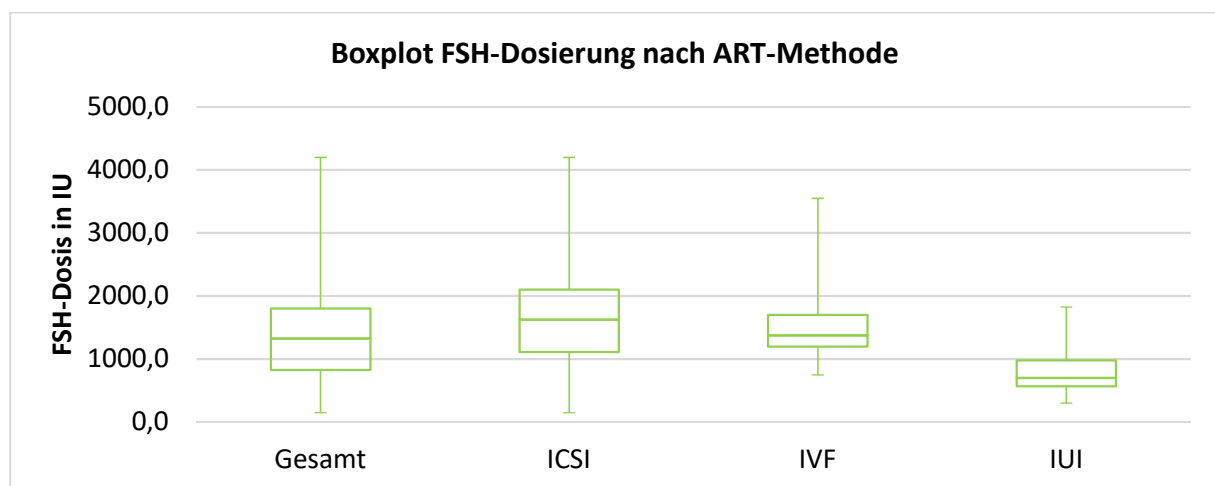


Abbildung 22: FSH-Dosierung nach ART-Methode

Im Folgenden wurde die FSH-Dosis bei Patientinnen mit und ohne GDM untersucht. Es sollte überprüft werden, ob Patientinnen mit GDM mit einer höheren Dosis an FSH stimuliert wurden. Die Patientinnen ohne GDM wurden mit einer FSH-Dosis zwischen 370 IU und 3550 IU stimuliert, mit einem Mittelwert von 1587 IU. Die Stimulationsdosis bei Patientinnen mit GDM betrug minimal 150 IU und maximal 4200 IU. Sie wurden durchschnittlich mit 1346 IU stimuliert. Die Patientinnen mit GDM erhielten im Mittel 241 IU weniger FSH als die Patientinnen ohne GDM, jedoch wurden alle Patientinnen schon unter Metformin stimuliert.

3.3.2 Logistische Regression

In dieser retrospektiven Studie sollte die These geprüft werden, ob eine FSH-Stimulationsbehandlung mit Polyovulationen schon innerhalb des Implantationsfensters einen GDM auslöst. Diese These konnte nicht bestätigt werden.

Die logistische Regression ergab eine Odds Ratio (pro 100 Einheiten) von 0,957 (95%-CI 0,912-1,004). Die Odds Ratio < 1 deutet auf einen protektiven Effekt von FSH in Bezug auf die Entwicklung eines GDM hin. Je höher die FSH-Dosis ist, desto unwahrscheinlicher ist das Auftreten eines GDM. Die Auswirkung der FSH-Dosis auf die Entwicklung eines GDM war nicht signifikant ($p=0,073$) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Im nächsten Schritt wurde die Auswirkung der FSH-Dosis auf die Entwicklung eines GDM aufgetrennt nach der jeweiligen reproduktionsmedizinischen Methode betrachtet. Es wurden nur die Gruppen „IVF“, „ICSI“ und „IUI“ untersucht, da nur eine von 38 Patientinnen der „Kryo“-Gruppe eine Stimulationsbehandlung mit FSH erhielt.

Die logistische Regression ergab eine Odds Ratio von 0,804 (95%-CI 0,640-1,012) und einen p-Wert von 0,063 bei der „IVF“-Gruppe, eine Odds von 0,985 (95%-CI 0,928-1,045) und einen p-Wert von 0,613 bei der „ICSI“-Gruppe und eine Odds Ratio von 0,913 (95%-CI 0,749-1,113) und einen p-Wert von 0,054 bei der „IUI“-Gruppe. Die Höhe der FSH-Dosis in Bezug auf die Entwicklung eines GDM war bei allen drei reproduktionsmedizinischen Methoden nicht signifikant. Unter „IUI“-Behandlung wurde mit $p=0,054$ die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$ annähernd erreicht. Auch hier deutete eine erhöhte FSH-Dosis auf ein geringeres Risiko für GDM hin.

ART-Methode	OR (95%-CI)	p-Wert
IVF	0,804 (0,640-1,012)	0,063
ICSI	0,985 (0,928-1,045)	0,613
IUI	0,913 (0,749-1,113)	0,054

Tabelle 15: Auswirkung der FSH-Dosis auf die Entwicklung eines GDM

3.4 Klinische und intakte Schwangerschaften

3.4.1 Klinische Schwangerschaften

Es sollte die These geprüft werden, ob sich ein GDM auf die Häufigkeit klinischer Schwangerschaften auswirkt. Bei 156 von 205 Patientinnen konnte eine klinische Schwangerschaftsrate berechnet werden. Insgesamt wiesen 42,3% (n=66) eine klinische Schwangerschaft auf. Eine klinische Schwangerschaft liegt vor, wenn die Anzahl intra- und extrauteriner Chorionhöhlen größer null ist.

Bei 113 von 156 Patientinnen konnte ein GDM festgestellt werden. Eine klinische Schwangerschaft lag bei Patientinnen mit GDM bei 40,7 % (n=46) vor. Patientinnen ohne GDM wiesen zu 46,5% (n=20) eine klinische Schwangerschaft auf. Damit lag die Anzahl klinischer Schwangerschaften bei Patientinnen ohne GDM 5,8% höher als bei Patientinnen mit GDM. Es konnte eine Tendenz zu einer erniedrigten Anzahl an klinischen Schwangerschaften bei Patientinnen mit GDM festgestellt werden, jedoch konnte kein signifikanter Einfluss von GDM auf die klinische Schwangerschaftsrate gezeigt werden ($p=0,128$).

Im Folgenden wurde die Anzahl klinischer Schwangerschaften bei Patientinnen mit und ohne GDM in verschiedenen Alterskategorien betrachtet. Dazu wurden sie in die fünf Alterskategorien „< 25“, „25-29“, „30-34“, „35-39“ und „> 39“ eingeteilt.

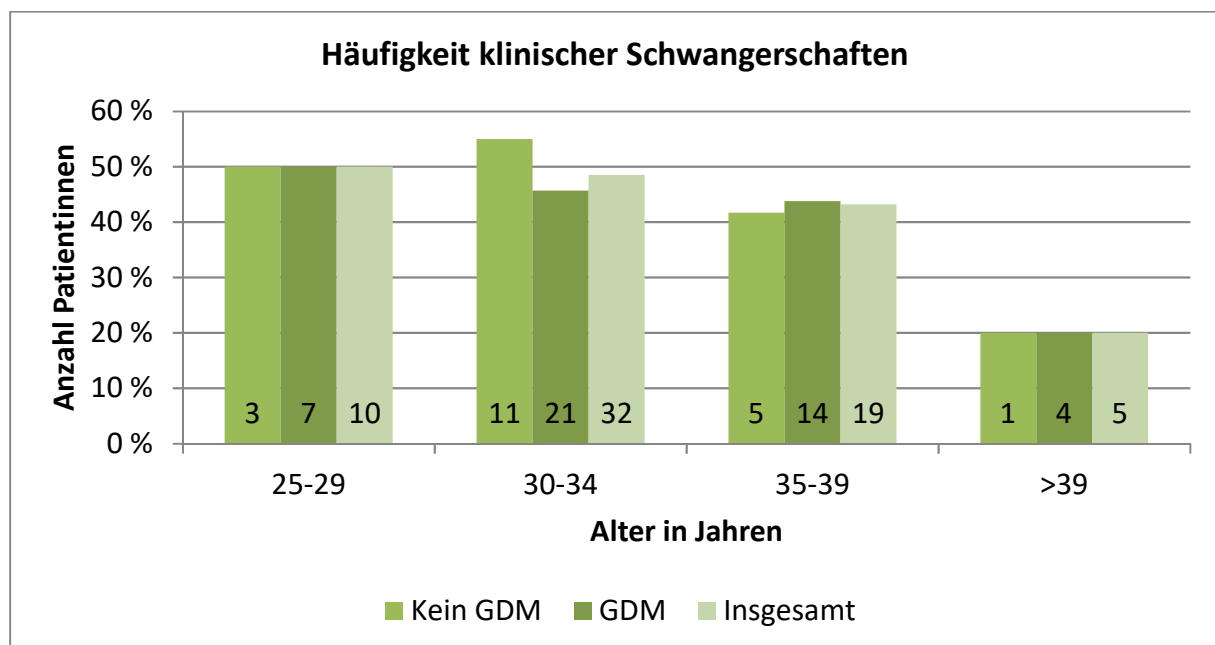


Abbildung 23: Klinische Schwangerschaften in Abhängigkeit von Alter und GDM

In Bezug auf die Auswirkung eines GDM auf die klinische Schwangerschaftsrate gab es nach Aufteilung in verschiedene Altersgruppen keinen relevanten Unterschied. In Abbildung 23 ist zu erkennen, dass unabhängig vom GDM die Wahrscheinlichkeit auf eine klinische Schwangerschaft ab 35 Jahren abnimmt. Bis zum 35. Lebensjahr stellt sich eine klinische Schwangerschaft bei 48,8% der Patientinnen (n=42) ein. Bis 39 Jahre zeigt sich eine klinische Schwangerschaft in 43,2% (n=19). Über 39 Jahre sinkt die Wahrscheinlichkeit auf eine klinische Schwangerschaft auf 20,0% (n=5).

3.4.2 Intakte Schwangerschaften

Es sollte die These geprüft werden, ob sich ein GDM innerhalb des Implantationsfensters auf die Entwicklung intakter Schwangerschaften auswirkt. Eine intakte Schwangerschaft liegt beim Nachweis mindestens einer intrauterinen Chorionhöhle mit positiver Herzaktion vor. Bei 156 von 205 Patientinnen konnte eine intakte Schwangerschaft ausgewertet werden. Insgesamt trat bei 37,2% der Patientinnen (n=58) eine intakte Schwangerschaft auf. 113 der 156 Patientinnen wiesen einen GDM auf. Eine intakte Schwangerschaft wurde bei Patientinnen mit GDM in 35,4% (n=40) diagnostiziert. Bei Patientinnen ohne GDM lag zu diesem Zeitpunkt eine intakte Schwangerschaft bei 41,9% (n=18) vor. Eine intakte Schwangerschaft trat bei Patientinnen ohne GDM 6,5% häufiger auf als bei Patientinnen mit GDM. Allerdings konnte kein signifikanter Einfluss von GDM auf die Anzahl intakter Schwangerschaften festgestellt werden ($p=0,159$).

Im Folgenden wurde die Anzahl der intakten Schwangerschaften bei verschiedenen Alterskategorien betrachtet. Dazu wurden die Patientinnen in die vier Alterskategorien „25-29“, „30-34“, „35-39“ und „> 39“ eingeteilt.

Während die Anzahl intakter Schwangerschaften bei Patientinnen zwischen 25 und 29 Jahren noch 45,0% (n=9) betrug, nahm sie mit zunehmendem Alter stetig ab. Bei den 30- bis 34-Jährigen lag sie noch bei 43,9% (n=29), bei den 35- bis 39-Jährigen nur noch bei 36,4% (n=16) und bei den > 39-Jährigen war sie schon auf 16,0% (n=4) abgesunken. Die Anzahl intakter Schwangerschaften war in dieser Studie altersabhängig und nahm mit zunehmendem Alter um fast zwei Drittel ab, vor allem ab einem Alter von 35 Jahren. Die Anzahl intakter Schwangerschaften lag in allen Alterskategorien durchschnittlich 5% niedriger als die Anzahl klinischer Schwangerschaften.

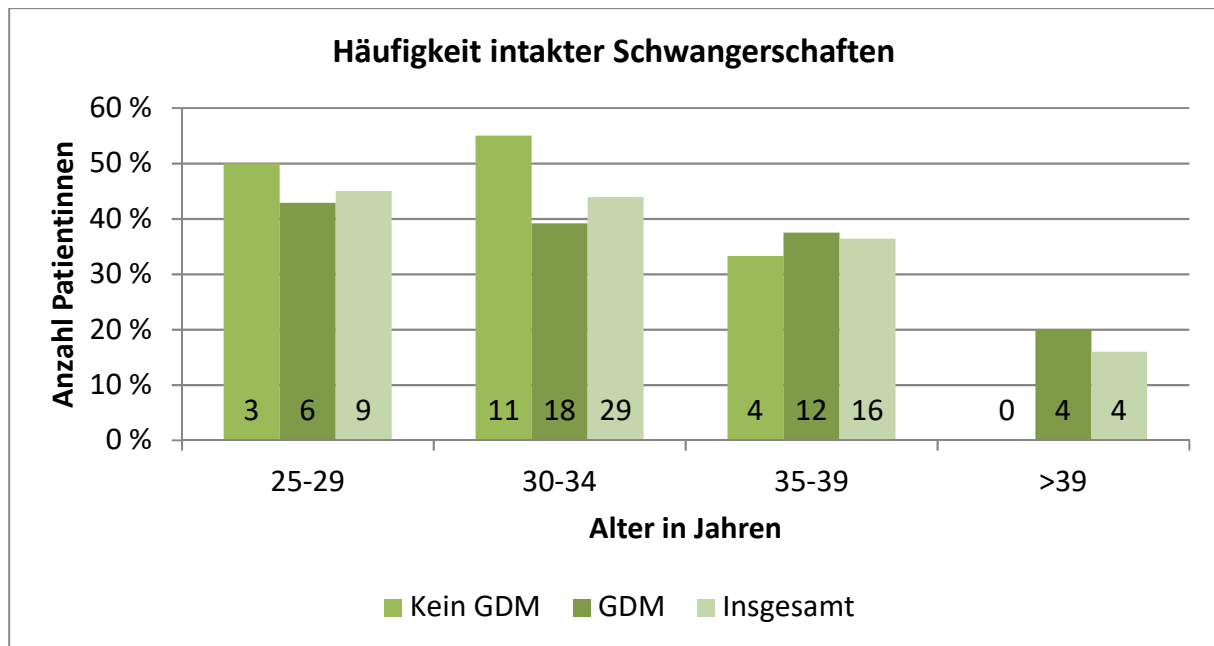


Abbildung 24: Entstehung einer intakten Schwangerschaft in Abhängigkeit von Alter und GDM

Bei 25 von 205 Patientinnen trat eine biochemische Schwangerschaft in dem untersuchten Behandlungszyklus auf. Damit entwickelten 12,2% aller Patientinnen eine biochemische Schwangerschaft. Es sollte überprüft werden, ob eine biochemische Schwangerschaft häufiger bei Patientinnen mit GDM im Vergleich zu Patientinnen ohne GDM auftritt. Bei Patientinnen ohne GDM entstand in 7,4% (n=4) eine biochemische Schwangerschaft. Patientinnen mit GDM entwickelten in 13,9% (n=21) eine biochemische Schwangerschaft. Patientinnen mit GDM entwickelten etwa doppelt so häufig eine biochemische Schwangerschaft.

3.4.3 Anzahl der Chorionhöhlen in Bezug auf die Anzahl transferierter Embryonen

In der Studie wurde untersucht, bei welcher Anzahl an transferierten Embryonen sich wie viele Chorionhöhlen bei Patientinnen mit und ohne GDM entwickeln.

Bei Patientinnen ohne GDM wurden 29-mal zwei Embryonen transferiert. 14-mal entwickelten sich bei diesem Embryonentransfer mit zwei Embryonen keine Chorionhöhle, neunmal eine und sechsmal zwei Chorionhöhlen. Zwölfmal wurde bei Patientinnen ohne GDM ein Embryo transferiert. Es entwickelten sich achtmal keine und viermal eine Chorionhöhle. Bei zwei Patientinnen wurden drei Embryonen transferiert. Einmal entwickelte sich keine Chorionhöhle und einmal entstanden zwei Chorionhöhlen.

Bei Patientinnen mit GDM wurden 81-mal zwei Embryonen transferiert. Davon entwickelten sich 44-mal keine Chorionhöhle, 21-mal eine Chorionhöhle und 16-mal zwei Chorionhöhlen. 26-mal wurde nur ein Embryo transferiert. Es entwickelten 19 Embryonen keine Chorionhöhle.

Bei den restlichen sieben Embryonen entstand jeweils eine Chorionhöhle. Bei fünf Patientinnen wurde ein dreifacher Embryotransfer durchgeführt. Dreimal entwickelte sich daraus keine Chorionhöhle und zweimal entstand eine Chorionhöhle.

In Abbildung 25 und Abbildung 26 wird gezeigt, dass bei Patientinnen mit GDM insgesamt mehr Embryonen transferiert werden. Trotz einer höheren Anzahl an transferierten Embryonen entstehen bei Patientinnen mit GDM weniger Chorionhöhlen.

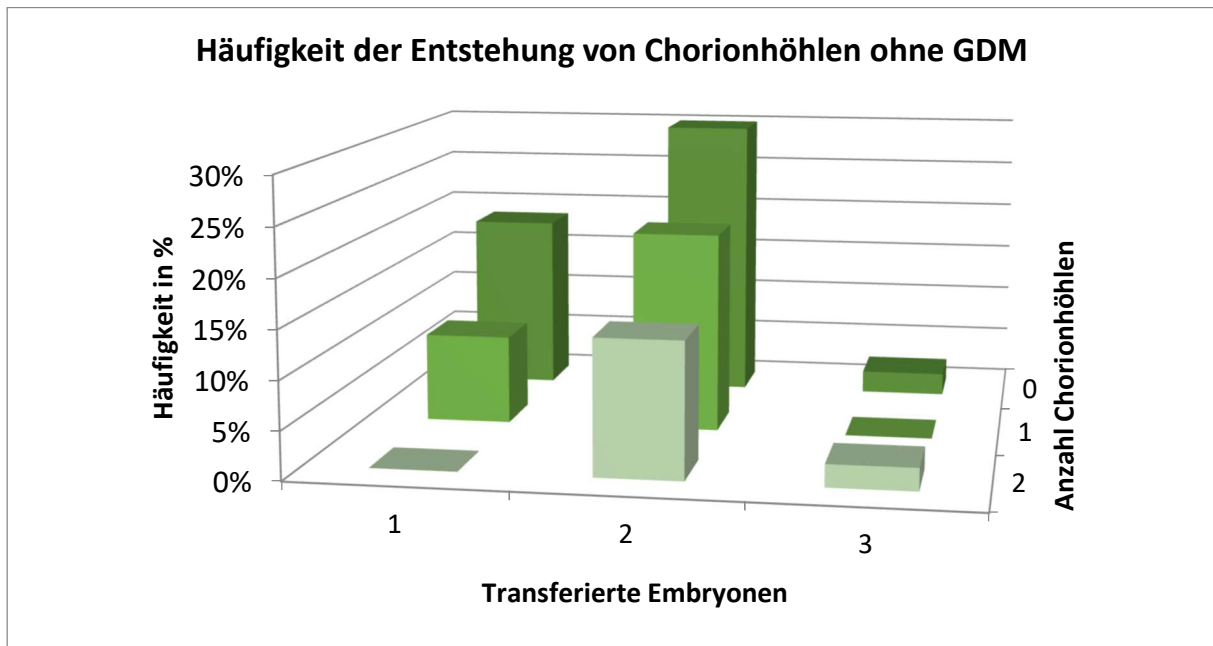


Abbildung 25: Häufigkeit der Entstehung von Chorionhöhlen bei Patientinnen ohne GDM

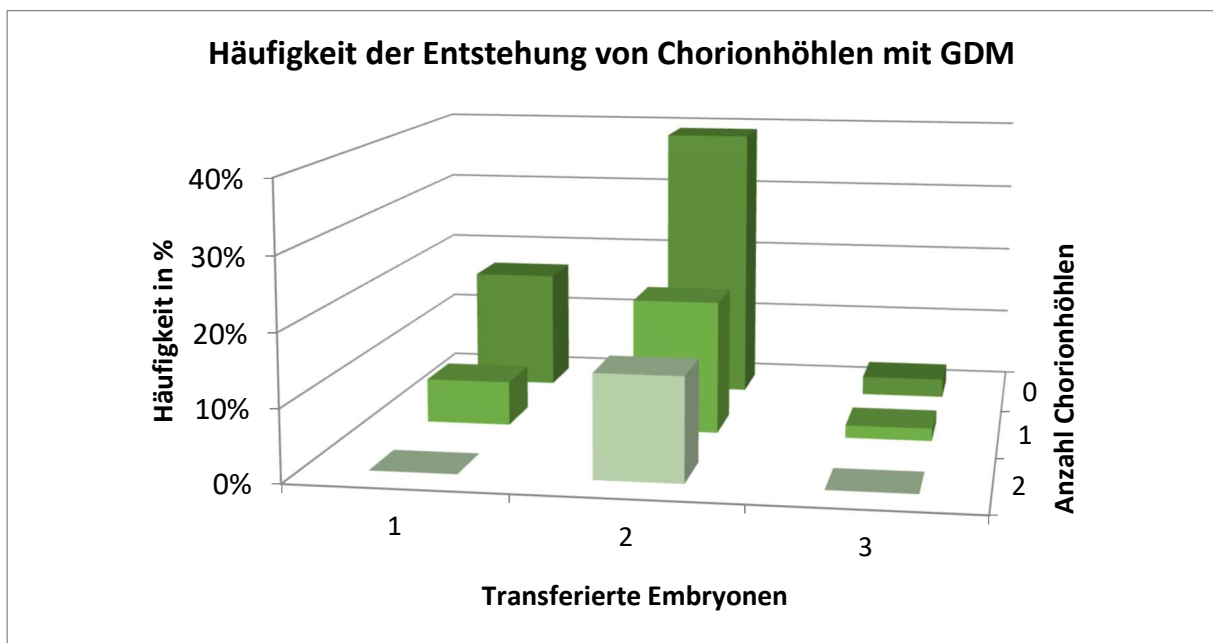


Abbildung 26: Häufigkeit der Entstehung von Chorionhöhlen bei Patientinnen mit GDM

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie des Gestationsdiabetes

Unsere Gesellschaft steht vor großen Herausforderungen: etwa 53 Prozent der Frauen in Deutschland sind im Jahr 2013 übergewichtig, etwa 24 Prozent leiden an Adipositas, Tendenz steigend (Mensink, et al., 2013). Während der Anteil an übergewichtigen Frauen in etwa gleich bleibt, steigt der Anteil an adipösen Frauen deutlich an (Berg, et al., 2014). Der Anstieg des BMI hat auch auf die Geburtshilfe- und Frauenheilkunde Auswirkungen und erfordert Anpassungen in der Diagnostik und Therapie der Mütter von morgen (Bendixen, et al., 2004).

Neben einem weltweiten Anstieg von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (Grischke & Füchtenbusch, 2006) nimmt auch die Inzidenz des GDM in den letzten Jahrzehnten stetig zu (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2014). Die relative Häufigkeit von GDM ist in Deutschland innerhalb von zwölf Jahren zwischen 2002 und 2013 um das Dreifache angestiegen, von 1,5% im Jahr 2002 auf 4,4% im Jahr 2013 (Kleinwechter, Update 2014 zu Diabetes und Schwangerschaft., 2014) (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2014).

Die statistischen Angaben zur Epidemiologie des GDM variieren jedoch von Studie zu Studie stark, denn die Studien wurden jeweils mit unterschiedlichen Populationen durchgeführt, die ein uneinheitliches Prä-Test-Risiko für einen GDM haben. Ebenso wird nicht in allen Ländern ein generelles Screening auf GDM empfohlen, sondern häufig auf ein Screening bei Risikofaktoren ausgewichen. Während in den USA ein generelles Screening schon seit Jahrzehnten empfohlen wird, spricht sich die deutsche Leitlinie erst seit Ende 2011 für ein generelles Screening unabhängig von dem Vorliegen von Risikofaktoren aus (Kleinwechter, et al., 2011). In zwei englischen Studien von 2014 wurde ein signifikanter Zuwachs an GDM bei Müttern mit Migrationshintergrund aus Asien und Afrika im Vergleich zu Müttern mit europäischem Hintergrund beobachtet (Jindal & Liddie, 2014) (West, Lawlor, Fairley, & Wright, 2014). Daher wurden in Studien, die zwar im selben Jahr, aber an unterschiedlichen Ethnien durchgeführt wurden, unterschiedliche Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von GDM gemacht. Die Inzidenz von GDM, die bei einer chinesischen Studie angegeben wurde (Wang, et al., 2015), war bei gleicher Aussagekraft nur schwer zu vergleichen mit italienischen (Nicotra, et al., 2015) und kanadischen (Vinturache, Moledina, McDonald, Slater, & Tough, 2014) Studienergebnissen.

Einer der Gründe für die zunehmende Inzidenz eines GDM ist der Anstieg des präkonzeptionellen BMI in der Gesellschaft. In einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2014 wurde eine signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Zunahme des BMI in der Gesellschaft vor Eintreten einer Schwangerschaft und der Entwicklung eines GDM festgestellt (Vinturache, Moledina, McDonald, Slater, & Tough, 2014). Bei der Interpretation der zunehmenden Inzidenz eines GDM sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die Screeningmethoden seit Jahrzehnten verbessert haben und damit auch die Anzahl an durchgeführten Glukosetests zur Feststellung eines GDM zugenommen hat. Durch häufigeres Screening können mehr Frauen mit GDM identifiziert werden. So ist anzunehmen, dass die Dunkelziffer an GDM vor einigen Jahren im Vergleich zu heute deutlich höher lag. Seit die deutsche GDM-Leitlinie von 2011 ein generelles GDM-Screening in der 24.-26. SSW empfiehlt, werden zunehmend oGTTs als Routinediagnostik durchgeführt (Diehl, et al., 2016). Durch die regelmäßige Anwendung des GDM-Screenings in allen geburtshilflichen Einrichtungen, wird die Anzahl an GDM durch engmaschige Kontrollen voraussichtlich auch in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen.

Immer mehr Frauen mit einem unerfüllten Kinderwunsch stellen sich in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin vor. Während im Jahr 1985 noch 742 künstliche Befruchtungszyklen durchgeführt wurden, waren es im Jahr 2015 schon 97.796 mit steigender Tendenz (Deutsches IVF Register, 2016). Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch haben besonders häufig Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM. Sie sind häufiger übergewichtig (Isa, et al., 2014) (Legge, Bouzayan, Hamilton, & Young, 2014) und weisen vermehrt eine Insulinresistenz auf (Christianson, et al., 2015). Überdies steigt das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit Kinderwunschbehandlung seit Jahren stetig an. Zwischen 1997 und 2015 ist das durchschnittliche Alter von 32 Jahren auf über 35 Jahre gestiegen (Deutsches IVF Register, 2016). Eine erhöhte Inzidenz von GDM bei Patientinnen, die unter künstlicher Befruchtung schwanger wurden, im Vergleich zu Patientinnen mit natürlicher Konzeption wurde bereits publiziert (Ashrafi, et al., 2014). Auch unter prophylaktischer Metformintherapie aufgrund von GDM-Risikofaktoren bei künstlicher Befruchtung wiesen die Patientinnen überdurchschnittlich häufig einen GDM auf (Bals-Pratsch, Großer, Seifert, Ortmann, & Seifarth, 2011). Laut einer Studie vom Februar 2015 beeinflusst ein erhöhter BMI die Fertilisationsrate unter IVF-Behandlung nicht (Schliep, et al., 2015). Darauf wurde auch schon in einer Studie von 2014 hingewiesen (Legge, Bouzayan, Hamilton, & Young, 2014). Nicht zu vernachlässigen ist allerdings, dass ein erhöhter BMI zwar nicht die Fertilisationsrate

beeinträchtigt, aber zu einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines GDM führt und damit die Rate an Schwangerschafts- und geburtshilflichen Komplikationen zunimmt (Vinturache, Moledina, McDonald, Slater, & Tough, 2014).

Die Prävalenz von GDM ab dem Zeitpunkt des Embryotransfers bzw. im Implantationsfenster lag in unserer Studie je nach reproduktionsmedizinischer Methode zwischen 67,7% und 88,9%, mit einem durchschnittlichen Wert von 73,7%. Die Ergebnisse der Studie wurden bereits auf dem 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vorgetragen (Schindler, Eder, Gutknecht, & Bals-Pratsch, 2014). Damit liegt die Prävalenz von GDM in dieser Studie deutlich über den Angaben aus der Literatur. Die Angaben zur Häufigkeit von GDM in der Literatur variieren zwar stark, jedoch ist je nach Studie nur von Prävalenzen zwischen 0,6% (Kleinwechter, et al., 2011) und 22,3% (Murgia, et al., 2006) die Rede. Die Prävalenz von GDM in unserer Studie ist mit der allgemeinen Prävalenz von GDM in anderen Studien nicht ohne weiteres vergleichbar. Bei dieser retrospektiven Studie wurden Patientinnen mit künstlicher Befruchtung und Risikofaktoren für GDM untersucht, während es sich bei der überwiegenden Anzahl der publizierten Daten nicht um Patientinnen mit künstlicher Befruchtung, sondern um das Allgemeinkollektiv einer Bevölkerungsgruppe handelte. Die Glukosetests in vorherigen Studien wurden in der Regel in der 24.-26. SSW durchgeführt. Die oGTTs in unserer Studie wurden viel früher, bereits in der 3.-8. SSW, durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie lassen darauf schließen, dass die Prävalenz von GDM bei Patientinnen unter künstlicher Befruchtung höher liegt als im Normalkollektiv. Um diese Vermutung zu bestätigen, müssten allerdings Vergleichsstudien mit Patientinnen ohne künstliche Befruchtung unter gleichen, standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Die erhöhte Prävalenz von GDM bei Patientinnen mit künstlicher Befruchtung könnte auf dem hohen Risiko für GDM in diesem Kollektiv beruhen.

Das Patientenkollektiv dieser Studie wurde so früh wie möglich engmaschig auf Glukosestoffwechselstörungen kontrolliert. So fallen Glukosestoffwechselstörungen schon innerhalb des Implantationsfensters auf und können in einer diabetischen Schwerpunkteinrichtung therapiert werden.

Eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz von GDM bei oGTTs in der 3.-8. SSW im Vergleich zu späterer Testung in der 24.-26. SSW könnte sein, dass Patientinnen, die eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung entwickeln, mit frühzeitiger Testung rechtzeitig therapiert werden können. Die Anzahl an Implantationsversagen könnte reduziert und die

Schwangerschaft unter optimalen Blutglukosewerten aufrechterhalten werden. Würde bei diesen Patientinnen mit früh einsetzender Glukosetoleranzstörung keine frühzeitige Glukosetestung in der 3.-8. SSW durchgeführt werden, so könnte diese Stoffwechselstörung unerkannt bleiben und die Schwangerschaft möglicherweise in einem Frühabort enden. Diese Patientinnen würden somit dem Screening in der 24.-26. SSW entgehen. Mit dem generellen Screening werden nur die Patientinnen erfasst, die einen GDM zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln oder trotz früh einsetzender Glukosetoleranzstörung kein Implantationsversagen und keine Frühaborte erleiden. Möglicherweise haben aber gerade diese Patientinnen ein hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentainsuffizienz und Gestose mit dem Risiko der Frühgeburtlichkeit. Die Prävalenz von GDM bei Testung in der 24.-26. SSW ist somit wahrscheinlich niedriger als die Prävalenz bei frühzeitiger Testung, da Patientinnen mit früh einsetzender Glukosetoleranzstörung aufgrund von einer nicht mehr fortbestehenden Schwangerschaft zu diesem späten Zeitpunkt nicht mehr getestet werden.

4.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes

Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM gelten unter anderem ein erhöhtes mütterliches Alter bei Konzeption, ein erhöhter präkonzeptioneller BMI, eine Mehrlingsschwangerschaft und eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus (Schwartz, Green, Yefet, & Nachum, 2016). In unserer retrospektiven Studie wurden die in Kapitel 2.2 Zusammensetzung der Patientenkollektive beschriebenen Risikofaktoren für GDM verwendet.

Die GDM-Risikofaktoren wurden auf ihre Aussagekraft in Bezug auf die Entwicklung eines GDM überprüft. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein familiärer Diabetes mellitus das Risiko für einen GDM um das 2,3fache steigert. Ein familiärer Diabetes mellitus konnte bei 62 der 205 Patientinnen nachgewiesen werden. Allerdings wurde bei familiärem Diabetes mellitus nicht zwischen den unterschiedlichen Formen des Diabetes, wie zum Beispiel Typ 1- oder Typ 2-Diabetes und damit hereditären und nicht hereditären Formen, unterschieden. Diese Angaben konnten nicht aus dem Anamneseverlauf der Datenbank erhoben werden. Auch bei einem in der Anamnese beschriebenen GDM in einer vorangehenden Schwangerschaft tendierten die Patientinnen mit 2,3fach erhöhtem Risiko zu der Entwicklung eines GDM. 18 von 205 Patientinnen wiesen eine Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf. Die Beurteilung der Korrelation von Adipositas in Bezug auf die Entwicklung eines GDM war in dieser Studie aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen mit einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nur eingeschränkt möglich. 86 von

205 Patientinnen waren ≥ 35 Jahre alt. Die Patientinnen tendierten mit zunehmendem Alter zu einem leicht erhöhten Risiko für GDM. Für die restlichen Risikofaktoren aus der Fachkommission Diabetes in Bayern konnte keine Korrelation zur Entwicklung von GDM festgestellt werden.

Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch weisen häufiger verschiedene Stoffwechselstörungen wie zum Beispiel einen GDM im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Eine mögliche Ursache für unerfüllten Kinderwunsch könnte eine Glukosetoleranzstörung sein. Ein Erklärungsansatz ist, dass diese Patientinnen in der Vorgeschichte im Spontanzyklus eine unerkannte früh einsetzende Glukosetoleranzstörung aufgewiesen haben könnten, die bereits mehrmals zu Implantationsversagen und übersehenen Frühgestationen und damit unerfülltem Kinderwunsch geführt hat. Das erhöhte Risiko eines GDM bei Zustand nach einem GDM in der Anamnese ist publiziert (Kleinwechter, et al., 2011). Ein Interpretationsansatz ist, dass einige Patientinnen eine Sterilität aufweisen, die auf einer unerkannten früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung in der Vorgeschichte beruhen könnte und zugleich einen Risikofaktor für die Entwicklung einer erneuten Glukosetoleranzstörung wäre. Deshalb ist es wichtig, eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung rechtzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren und damit Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch eine erfolgreiche Schwangerschaft zu ermöglichen.

4.3 Screening auf Gestationsdiabetes

Die frühe Diagnose eines GDM ist in Anbetracht der Akut- und Langzeitfolgen für Mutter und Kind von großer Bedeutung (Lai, Johnson, Dover, & Kaul, 2016). Daher empfiehlt die Leitlinie ein generelles Screening in der 24. SSW. Trotz leitlinienkonformer Empfehlung für die Durchführung eines generellen Screenings, wird das Screening in der Praxis häufig nicht umgesetzt (Stirrat, Denison, Love, Lindsay, & Reynolds, 2015).

Das seit 2011 in der S3-Leitlinie empfohlene zweizeitige Vorgehen im GDM-Screening, das zunächst einen 50g-Suchtest und nur bei Auffälligkeiten einen 75g-oGTT vorsieht, ist seit seiner Einführung sehr umstritten. So sprechen sich viele nationale und internationale Organisationen für ein einzeitiges Vorgehen mit sofortiger Durchführung eines 75g-oGTTs aus (Diehl, et al., 2016).

Eine Studie aus dem Jahr 2013 hat untersucht, welche Screeningmethoden, Verhaltensweisen der Mütter mit GDM und Ernährungsgewohnheiten der Kinder von Müttern mit GDM sich

positiv auf den Outcome nach der Schwangerschaft und in den ersten zehn Lebensmonaten auswirken (Berry, et al., 2013). Ein frühzeitiges GDM-Screening und eine korrekte Blutglukoseeinstellung senkt nicht nur die Rate an perinatalen Komplikationen, sondern wirkt sich auch positiv auf das Lebenszeitrisiko des Kindes aus und hilft dabei, das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und einer Adipositas zu minimieren (Reese, Leguizamon, & Wiznitzer, 2009) (Clausen, et al., 2008) (Yoger & Visser, 2009). Somit ist das generelle GDM-Screening als Sekundärprävention geeignet, das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowohl von der Mutter als auch vom Kind im späteren Leben zu reduzieren.

Da die Bedeutung von Diagnose und Therapie eines GDM international stetig zunimmt, wurden neue diagnostische Ansätze für ein GDM-Screening bereits in der Frühschwangerschaft vorgeschlagen. Zurzeit läuft eine internationale prospektive Kohortenstudie, die die Ergebnisse bei GDM-Testung in der 12.-15. SSW mit der derzeit empfohlenen Testung in der 24.-26. SSW vergleichen soll. Die Studienergebnisse sollen die Etablierung eines neuen Screeningalgorithmus für GDM mittels 75g-oGTT und Bestimmung von glykosyliertem Fibronectin in der Frühschwangerschaft ermöglichen (Huhn, et al., 2016).

Gerade bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch sollte auf die frühzeitige Diagnose und Behandlung eines GDM im Rahmen der Kinderwunschbehandlung ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Denn bei der Kinderwunschpopulation handelt es sich um Patientinnen, die häufig erst gar nicht schwanger werden oder die Schwangerschaft in einem Abort endet. Sie weisen vermehrt Risikofaktoren für GDM auf (Ashrafi, et al., 2014).

Dass GDM nicht erst ab der 24. SSW diagnostiziert werden kann, sondern die Testung schon zu früherem Zeitpunkt sinnvoll ist, wurde bereits publiziert. Eine hohe Inzidenz eines frühen GDM zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests trotz prophylaktischer Metformintherapie konnte festgestellt werden (Bals-Pratsch, Großer, Seifert, Ortmann, & Seifarth, 2011).

Unsere Studie beschäftigte sich mit der Frage, ab welchem frühesten Zeitpunkt einer Schwangerschaft sich ein GDM entwickelt und diagnostiziert und behandelt werden kann. In unserer Studie wurde noch vor dem ART-Behandlungszyklus ein 75g-Basis-oGTT durchgeführt, um Patientinnen mit einem Diabetes mellitus oder Prädiabetes rechtzeitig zu erkennen und an eine diabetologische Schwerpunkteinrichtung anbinden zu können. Keine der 205 Patientinnen wies zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs einen manifesten Diabetes mellitus auf. Der Basis-oGTT war bei 83,7% der Patientinnen unauffällig, 16,3% der Patientinnen wiesen schon zu diesem Zeitpunkt eine präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung auf. Die

Durchführung des Basis-oGTTs variierte in Bezug auf den Zeitpunkt innerhalb des Menstruationszyklus zwischen den einzelnen Patientinnen. Aus termintechnischen Gründen konnten die Basis-oGTTs dieser Studie nicht immer zum selben Zeitpunkt innerhalb des Menstruationszyklus durchgeführt werden. In zukünftigen Studien könnte untersucht werden, ob die Höhe der Glukosewerte des Basis-oGTTs zyklusphasenabhängig differiert. Dazu müssten die oGTTs immer zum selben Zeitpunkt im Zyklus durchgeführt werden, was in der Praxis nur schwer durchführbar sein wird. Das Schwanken der Ergebnisse eines 50g-oGTTs in Bezug auf den Zeitpunkt des Menstruationszyklus wurde bereits in den 70er Jahren beobachtet. Erhöhte Blutglukosewerte in der zweiten Zyklushälfte konnten festgestellt werden (Peppler, Thefeld, & Wincenty, 1978).

In unserer Studie wurden maximal drei SS-oGTTs zur Testung auf GDM innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW), nach positivem Schwangerschaftstest (5. SSW) und nach Absetzen von Metformin (8. SSW) in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Mit der Durchführung eines Embryotransfers ist eine Frau rechtlich schwanger (Rechtssache C-506/06, 2008) (Rechtssache 2 AZR 237/14, 2015). Die Prävalenz von GDM lag bei dem ersten SS-oGTT innerhalb des Implantationsfensters je nach reproduktionsmedizinischer Methode zwischen 59,8% und 87,0%, mit einem durchschnittlichen Wert von 68,2%. Der erste SS-oGTT ist für unsere Studie besonders wichtig. Bisher wurde keine Studie durchgeführt, in der die Relevanz eines so frühen oGTTs bereits innerhalb des Implantationsfensters gezeigt werden konnte. In dieser retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung schon innerhalb des Implantationsfensters diagnostiziert werden kann. Mit einem so frühzeitigen oGTT in der 3. SSW können die Patientinnen mit Glukosestoffwechselstörung rechtzeitig identifiziert werden und eine sofortige adäquate diabetologische Therapie erhalten, noch bevor ein Implantationsversagen aufgrund von einer gestörten Vaskulogenese eintreten kann.

Während insgesamt 73,7% der Patientinnen dieser retrospektiven Studie einen GDM entwickelten, wurde ein GDM schon bei 68,2% der Patientinnen innerhalb des Implantationsfensters (3. SSW) diagnostiziert. Die meisten dieser Patientinnen waren im Basis-oGTT bezogen auf die von der interdisziplinären Arbeitsgruppe „FREG“ festgelegten Grenzwerte eines GDM noch unauffällig gewesen. Die Durchführung eines oGTTs bereits innerhalb des Implantationsfensters ist daher sehr aussagekräftig, da die Patientinnen meist hier bereits auffällige Glukosewerte aufweisen, auch wenn sie im Basis-oGTT noch unauffällig gewesen waren. Bleibt der GDM während des Implantationsfensters unerkannt, bleibt

wahrscheinlich die künstliche Befruchtung aufgrund einer erfolglosen Implantation erfolglos oder ein Abort findet statt (Schindler, Eder, Gutknecht, & Bals-Pratsch, 2014). Die restlichen 5,5% der Patientinnen, die einen GDM erst zu späterem Zeitpunkt in der Frühschwangerschaft entwickelten, wurden durch den zweiten (5. SSW) und dritten SS-oGTT (8. SSW) identifiziert. Die Aussagekraft der Ergebnisse des dritten SS-oGTTs in der 8. SSW ist in dieser retrospektiven Studie aufgrund von einer geringen Anzahl an durchgeführten Tests eingeschränkt. In der Schwangerschaft nach Absetzen von Metformin wurden nur noch wenige oGTTs durchgeführt, weil bei den meisten Patientinnen schon bei vorherigen Tests die Diagnose GDM gestellt worden war. Auch wenn es nur eine geringe Anzahl an Patientinnen war, die nach dem ersten SS-oGTT noch einen GDM entwickelte, sind zwei weitere Testungen trotz einer Zusatzbelastung für die Frauen aufgrund der bekannten schwerwiegenden Auswirkungen eines GDM auf die Implantation und den Schwangerschaftsverlauf indiziert und zumutbar.

4.4 Einfluss der Stimulationsbehandlung mit FSH auf die Entwicklung von Gestationsdiabetes

Viele der Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch erhalten im Verlauf einer künstlichen Befruchtung eine hormonelle Stimulationsbehandlung zur Anregung der Eizellreifung und eine Ovulationsinduktion. Die diabetogene Wirkung der Hormontherapie wurde bereits publiziert (Maman, Lunenfeld, Levy, Vardi, & Potashnik, 1998).

In unserer Studie wurde geprüft, ob durch Polyovulation und Ovulationsinduktion mit hCG bei Patientinnen mit Risikofaktor für GDM schon innerhalb des Implantationsfensters ein GDM ausgelöst wird bzw. bereits die Hormonstimulation für eine IUI oder allein die Östrogen-Gestagen-Hormontherapie beim künstlichen Zyklus für einen Kryo-Embryotransfer einen GDM auslösen. Falls die ovarielle Stimulationsbehandlung bei künstlicher Befruchtung diabetogen ist, wäre diese Behandlungsmethode in Zukunft nur unter Kontrolle und gegebenenfalls Therapie des Glukosestoffwechsels aus ethischen und ökonomischen Gesichtspunkten verantwortbar. Denn ein nicht erkannter und unbehandelter GDM ist ein bekannter Sterilitätsfaktor, Risikofaktor für Aborte und für kongenitale Fehlbildungen.

In dieser retrospektiven Studie konnte kein signifikanter Einfluss der FSH-Dosis auf die Entwicklung von GDM innerhalb des Implantationsfensters festgestellt werden. Es zeigte sich aber, dass bei höheren FSH-Stimulationsdosen seltener GDM diagnostiziert wurde und bei niedrigeren FSH-Dosen mehr GDM entstand. Niedrige FSH-Stimulationsdosen erhielten in

dieser Studie häufig Patientinnen mit vielen Follikeln im Ovar, da hier im Hinblick auf die Follikelpunktion nur geringe Dosen zur Eizellstimulation nötig waren. Der Einfluss von polyzystischen Ovarien auf ein erhöhtes Risiko für GDM wurde bereits publiziert (Popova, et al., 2015). Das PCOS hat tendenziell einen größeren Einfluss auf die Entwicklung eines GDM als die FSH-Dosis.

In dieser retrospektiven Studie wurde je nach ART-Methode mit niedrigeren oder höheren Dosen an FSH stimuliert. Die Patientinnen der „ICSI“-Gruppe erhielten höhere Stimulationsdosen, wohingegen die Patientinnen der „IUI“-Gruppe mit niedrigeren FSH-Dosen behandelt wurden. Bei der Kryo-Behandlung wurde nur eine Patientin mit einer niedrigen FSH-Dosis stimuliert. Bei allen anderen Patientinnen wurde der Schleimhautaufbau mit exogenem Östrogen durchgeführt. Welche der vier reproduktionsmedizinischen Methoden für die individuelle Patientin am sinnvollsten durchgeführt wurde, hing von weiblichen und/ oder männlichen Sterilitätsfaktoren ab und davon ob aus vorausgegangenen IVF- und ICSI-Behandlungen noch eingefrorene Zellen vorhanden waren. Die höchste Prävalenz von GDM trat bei der „IVF“-Gruppe auf. In dieser Gruppe lag meist ein weiblicher Sterilitätsfaktor zugrunde. Zusätzlich wurden diese Patientinnen durchschnittlich mit der zweithöchsten Dosis an FSH behandelt. Die Prävalenz von GDM lag in der „ICSI“-Gruppe am niedrigsten. Diese Patientinnen wurden mit der durchschnittlich höchsten FSH-Dosis stimuliert. In dieser Gruppe waren jedoch meist männliche und seltener weibliche Sterilitätsfaktoren Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch. Der Einfluss der weiblichen Sterilitätsfaktoren auf die Entwicklung eines GDM könnte einen größeren Stellenwert haben als die Stimulation mit FSH. Möglicherweise könnte bei einer größeren Patientenpopulation eine Signifikanz bezüglich einer Korrelation zwischen der FSH-Gesamtstimulationsdosis und der Entwicklung eines GDM insbesondere bei Adipositas, Insulinresistenz und Glukosestoffwechselstörungen erreicht werden.

Um den Einfluss von FSH auf die Entwicklung eines GDM näher beschreiben zu können, müssten hier Patientinnen mit weiblichen Sterilitätsfaktoren als Ursache für die künstliche Befruchtung mit und ohne Stimulationsbehandlung (Kontrollgruppe) unter den jeweiligen reproduktionsmedizinischen Methoden verglichen werden. Dazu dürfte bei jeder reproduktionsmedizinischen Methode in der Kontrollgruppe nicht stimuliert werden, was in der Praxis unter Beachtung der für den jeweiligen Patienten bestmöglichen Behandlung allerdings nicht möglich erscheint.

4.5 Klinische Schwangerschaftsraten

Das deutsche IVF-Register gibt für das Jahr 2013 eine durchschnittliche klinische Schwangerschaftsrate von 29,2% an. Diese berechnet sich aus der Anzahl der klinischen Schwangerschaften pro durchgeführtem Embryotransfer bei den verschiedenen ART-Methoden (Deutsches IVF Register, 2015). In diese Angabe zur klinischen Schwangerschaftsrate vom IVF-Register gehen die Ergebnisse von Patientinnen mit und ohne GDM unter künstlicher Befruchtung ein. In unserer Studie wurden 40,7% der Patientinnen mit GDM und 46,5% der Patientinnen ohne GDM klinisch schwanger. Im Durchschnitt trat bei 42,3% der Patientinnen eine klinische Schwangerschaft ein. Die Anzahl an Schwangerschaften in der Patientenpopulation dieser Studie liegt deutschlandweit überdurchschnittlich hoch. So lag die Anzahl an klinischen Schwangerschaften bei den Patientinnen um 13,1% höher als in den Daten des IVF-Registers. Patientinnen ohne GDM in dieser Studie entwickelten 17,3% häufiger eine Schwangerschaft im Vergleich zum IVF-Register. Sogar Patientinnen mit GDM entwickelten 11,5% häufiger eine klinische Schwangerschaft. Eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise hohe Anzahl an Schwangerschaften bei Patientinnen mit GDM in dieser Studie könnte sein, dass eine Glukosetoleranzstörung schon innerhalb des Implantationsfensters festgestellt wurde und die Patientinnen unverzüglich in eine diabetologische Schwerpunkteinrichtung überwiesen wurden. Durch eine präkonzeptionelle Metformintherapie schon bei Vorliegen von Risikofaktoren für GDM, eine diabetologische Mitbehandlung und die frühzeitige Diagnostik und unverzügliche Behandlung des GDM könnte das Outcome von ART-Zyklen grundsätzlich verbessert werden.

5 Zusammenfassung

Die Inzidenz von Gestationsdiabetes mellitus (GDM) steigt seit Jahrzehnten stetig an. Ebenso weist die Anzahl an durchgeführten Behandlungszyklen mit der assistierten Reproduktion (ART) in Deutschland eine steigende Tendenz auf. Die behandelten Patientinnen zeigen meist GDM-Risikofaktoren wie ein Alter über 34 Jahre, ein Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) und eine Adipositas. Metformin wird weltweit bei Adipositas und PCOS als Begleitmedikament in ART-Zyklen eingesetzt, da es die Schwangerschaftsrate verbessert und das Risiko für ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) reduziert. Diese Erfolge einer Metforminbehandlung lassen darauf schließen, dass bereits zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsnachweises ein GDM vorliegen könnte. Dies bestätigt die vorliegende Studie eindrucksvoll.

Es wurden 205 mit Metformin behandelte Patientinnen mit GDM-Risikofaktoren auf eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung getestet. Die drei oralen Schwangerschafts-Glukosetoleranztests (SS-oGTTs) erfolgten zum Zeitpunkt des Embryotransfers bzw. 2-5 Tage nach einer intrauterinen Insemination (IUI) (3. SSW), zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests (5. SSW) und in Schwangerschaft nach Absetzen von Metformin (8. SSW). 68,2% dieser Patientinnen zeigten trotz Metformintherapie eine früh einsetzende Glukosetoleranzstörung in der 3. SSW. Schwangerschaftsbeginn bei einer ART-Behandlung ist entsprechend der Rechtsprechung der Zeitpunkt des Embryotransfers bzw. in Analogie in einem IUI-Zyklus 2-5 Tage nach der Ovulation. Bis zur 8. SSW entwickelten insgesamt 73,7% der Patientinnen einen GDM. Diese Patientinnen wurden unverzüglich zur Therapie in diabetologische Schwerpunktpraxen überwiesen. Das Risiko für die Entwicklung eines GDM war bei einem familiären Diabetes mellitus um das 2,3fache erhöht. Neben dem familiären Diabetes mellitus scheint die Sterilität der bedeutendste Risikofaktor für einen GDM zu sein.

Die besseren Schwangerschaftsergebnisse bei der klinischen Anwendung von Metformin bei der ART-Behandlung weltweit weisen auf die große Bedeutung einer früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung bei Infertilität hin, auf den bisher in der Reproduktionsmedizin nicht getestet wird bzw. keine Daten publiziert werden. Die frühzeitige diabetologische Mitbehandlung könnte möglicherweise die ART-Erfolgsraten weltweit verbessern und die Kindergesundheit erhöhen. Hyperglykämien wie bei einer unbehandelten früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung führen häufig wahrscheinlich über eine gestörte Vaskulogenese mit mangelhafter Versorgung des Embryos zu Plazentationsstörungen. Entsprechend der

Ausprägung der Stoffwechselstörung sind graduelle Folgen wie Implantationsversagen, biochemische Schwangerschaften, Abortgeschehen und Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit wahrscheinlich. Bei einer ART scheint die unverzügliche Diagnostik einer früh einsetzenden Glukosetoleranzstörung ab dem Zeitpunkt der Implantation in der rechnerisch 3. SSW notwendig. Denn trotz hoher Prävalenz von GDM in dieser Studie lag die klinische Schwangerschaftsrate höher im Vergleich zum IVF-Register im Jahr 2013. Wichtig erscheint vor allem die unverzügliche GDM-Therapie nach Leitlinie. So können nicht nur die Schwangerschaftsraten optimiert, sondern auch wahrscheinlich die GDM-assoziierten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen reduziert werden.

Im Hinblick auf den Wandel der Gesellschaft mit Zunahme von Adipositas und Diabetes mellitus ist die bereits vorgeburtliche Prävention der Gesundheit der Kinder von morgen von großer Bedeutung. Wichtige Risikofaktoren für eine spätere Adipositas und einen Diabetes mellitus sind insbesondere ein unerkannter und nicht ausreichend behandelter GDM, die übermäßige Gewichtszunahme der Schwangeren sowie eine Adipositas beider Eltern. Übergewicht und Diabetes mellitus werden über die fetale Programmierung, aber auch schon epigenetisch über die Spermien und vor allem über die Eizellen an die Nachkommen vererbt. Sowohl Reproduktionsmediziner als auch Frauenärzte sollten die Verantwortung für die Stoffwechselgesundheit der Frauen vor und in einer Schwangerschaft auf sich nehmen.

6 Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antraler Follikel Count
AGS	Androgenitales Syndrom
AK	Antikörper
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	Adenosinmonophosphat-activated-kinase
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ATP	Adenosintriphosphat
Basis-oGTT	Basaler oraler Glukosetoleranztest
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FREG	Früh einsetzender Gestationsdiabetes
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HAPO	hyperglycemia adverse pregnancy outcome
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen

HOMA	Homeostasis Model Assessment-Index
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheit
IGF	Insulin-like growth factor
IU	International Unit
IUI	Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
Kryo	Kryokonservierung/ -auftaubehandlung
LH	Luteinisierendes Hormon
MAK	Thyreoperoxidase-Antikörper
NF- κ B	nuclear factor-kappa B
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PCOSa-Kriterium	Anovulation oder Zyklus > 35 Tage
PCOSb-Kriterium	Hyperandrogenämie oder Akne oder Hirsutismus
PCOSc-Kriterium	erfüllte Ultraschallkriterien
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
SHBG	Sexual-bindendes Globulin
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TNF- α	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
US	Ultraschall
z.N.	Zustand nach

7 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: RELATIVE HÄUFIGKEITEN VON GDM IN DEUTSCHLAND 2002-2013	8
ABBILDUNG 2: FLUSSDIAGRAMM NÜCHTERN- UND GELEGENHEITS-GLUKOSE BEI PATIENTINNEN MIT RISIKOFAKTOR FÜR GDM	16
ABBILDUNG 3: THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI GDM	19
ABBILDUNG 4: BLUTGLUKOSESELBSTKONTROLLE ALS THERAPIEKONTROLLE BEI GDM	22
ABBILDUNG 5: BLUTGLUKOSEZIELWERTE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ABDOMINALUMFANG DES FETUS	23
ABBILDUNG 6: SCHEMA ZUR HORMONELLEN STIMULATION DER EIZELLREIFUNG	27
ABBILDUNG 7: SCHEMA ZUR DURCHFÜHRUNG DER DOWNREGULATION	28
ABBILDUNG 8: SCHEMA ZUR DURCHFÜHRUNG DER OVULATIONSINDUKTION	28
ABBILDUNG 9: SCHEMA ZUR GABE VON GELBKÖRPERHORMONEN	29
ABBILDUNG 10: SCHEMA ZUR DURCHFÜHRUNG DER OGTT-TESTS BEI RISIKO FÜR GDM UND INFERTILITÄT	40
ABBILDUNG 11: BEHANDLUNGSMETHODEN DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION IN DER STUDIE	42
ABBILDUNG 12: EINNAHMESHEMA VON METFORMIN IM OFF-LABEL-USE	44
ABBILDUNG 13: ABLAUF DER DIAGNOSTIK VOR UND NACH ART BEI RISIKO FÜR GDM	47
ABBILDUNG 14: VORGEHENSWEISE BEI DER DATENERHEBUNG	49
ABBILDUNG 15: ALTER DER PATIENTINNEN	50
ABBILDUNG 16: BMI DER PATIENTINNEN	51
ABBILDUNG 17: ENTWICKLUNG VON GDM BEI PATIENTINNEN MIT FAMILIÄREM DIABETES MELLITUS	51
ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEIT VON PRÄKONZEPTIONELLEN GLUKOSESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	56
ABBILDUNG 19: INSULINRESISTENZ MIT UND OHNE EINBEZIEHEN DER INSULINWERTE	57
ABBILDUNG 20: GDM INNERHALB DES IMPLANTATIONSFENSTERS IM VERGLEICH ZU GESAMT-GDM	59
ABBILDUNG 21: HÄUFIGKEIT VON GDM IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN ERGEBNISSEN DES BASIS-OGTTs	61
ABBILDUNG 22: FSH-DOSIERUNG NACH ART-METHODE	63
ABBILDUNG 23: KLINISCHE SCHWANGERSCHAFTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GDM	65
ABBILDUNG 24: ENTSTEHUNG EINER INTAKTEN SCHWANGERSCHAFT IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GDM	67
ABBILDUNG 25: HÄUFIGKEIT DER ENTSTEHUNG VON CHORIONHÖHLEN BEI PATIENTINNEN OHNE GDM	68
ABBILDUNG 26: HÄUFIGKEIT DER ENTSTEHUNG VON CHORIONHÖHLEN BEI PATIENTINNEN MIT GDM	68

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GRENZWERTE FÜR GDM.....	15
TABELLE 2: EMPFOHLENE KALORIENZUFUHR BEI PATIENTINNEN MIT GDM NACH BMI-KATEGORISIERUNG	20
TABELLE 3: EMPFOHLENE BLUTGLUKOSEZIELWERTE BEI PATIENTINNEN MIT GDM VOR DER 24. SSW	22
TABELLE 4: NORMWERTE FÜR DIE HORMONROUTINEDIAGNOSTIK VOR BEHANDLUNGSZYKLUSBEGINN BEI PROFERTILITA (MESSUNG BEI SYNLAB, REGENSBURG UND WEIDEN)	37
TABELLE 5: GLUKOSEGRENZWERTE FÜR DEN BASIS-OGTT	38
TABELLE 6: FESTSTELLUNG EINER INSULINRESISTENZ	39
TABELLE 7: AUSWIRKUNG DER RISIKOFAKTOREN AUF DIE ENTWICKLUNG EINES GDM	54
TABELLE 8: GLUKOSEWERTE DES BASIS-OGTTs.....	57
TABELLE 9: INSULINWERTE IM RAHMEN DER INSULINRESISTENZTESTUNG	58
TABELLE 10: GLUKOSEWERTE DES SS-OGTTs IN DER 3. SSW	59
TABELLE 11: GLUKOSEWERTE DES SS-OGTTs IN DER 5. SSW	60
TABELLE 12: GLUKOSEWERTE DES SS-OGTTs IN DER 8. SSW	60
TABELLE 13: AUSWIRKUNG DER EINZELNEN BASIS-OGTT-VARIABLEN AUF DIE ENTWICKLUNG EINES GDM.....	62
TABELLE 14: AUSWIRKUNG DER INSULINRESISTENZ AUF DIE ENTWICKLUNG EINES GDM	62
TABELLE 15: AUSWIRKUNG DER FSH-DOSIS AUF DIE ENTWICKLUNG EINES GDM.....	64

9 Literaturverzeichnis

- Ainuddin, J., Karim, N., Hasan, A., & Naqvi, S. (02 2015). Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 107(2), S. 290–299.
- Al-Biate, M. (06 2015). Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 54(3), S. 266-269.
- Albuquerque, L., Tso, L., Saconato, H., Albuquerque, M., & Macedo, C. (31. 01 2013). Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* (1), S. CD002808.
- Alebić, M., Bulum, T., Stojanović, N., & Duvnjak, L. (11 2014). Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. *Endocrine* 47(2), S. 625-630.
- AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. (2014). *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 - 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren*. Göttingen: AQUA-Institut GmbH .
- Ashrafi, M., Gosili, R., Hosseini, R., Arabipoor, A., Ahmadi, J., & Chehraz, M. (05 2014). Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 176, S. 149-152.
- Ayala-Yañe, R., Reyes-Muñoz, E., Martínez-Cruz, N., Ortega-González, C., Avila-Carrasco, A., & Castillo-Mora, A. (05 2014). Risk factors associated with the need to use insulin therapy in women with gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology* 123(1), S. 136.
- Azziz, R., Woods, K., Reyna, R., Key, T., Knochenhauer, E., & Yildiz, B. (06 2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6), S. 2745-2749.
- Baldwin, S., Chung, T., Rogers, M., Chard, T., & Wang, H. (01. 02 1993). Insulin-like growth factor-binding protein-1, glucose tolerance and fetal growth in human pregnancy. *Journal Endocrinology* 136(2), S. 319-325.

- Bals-Pratsch, M. (2015). Frauengesundheitliche Aspekte im Kontext der Reproduktionsmedizin. In B. Mayer-Lewis, & M. Rupp, *Der unerfüllte Kinderwunsch. Interdisziplinäre Perspektiven*. (S. 56). Opladen, Berlin, Toronto: Barbara Budrich.
- Bals-Pratsch, M., Al-Hasani, S., Schöpfer, B., Diedrich, C., Hoepfner, A., Weiss, J., . . . Diedrich, K. (09 1999). A simple, inexpensive and effective artificial cycle with exogenous transdermal oestradiol and vaginal progesterone for the transfer of cryopreserved pronucleated human oocytes in women with normal cycles. *Hum Reprod* 14(1), S. 222-230.
- Bals-Pratsch, M., Großer, B., Seifert, B., Ortmann, O., & Seifarth, C. (06 2011). Early onset and high prevalence of gestational diabetes in PCOS and insulin resistant women before and after assisted reproduction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119(6), S. 338-342.
- Barbieri, R. (31. 03 2014). The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol* 1154, S. 145-169.
- Baskett, T., & Nagele, F. (11 2000). Naegele's rule: a reappraisal. *BJOG* 107(11), S. 1433-1435.
- Bendixen, H., Holst, C., Sørensen, T., Raben, A., Bartels, E., & Astrup, A. (09 2004). Major increase in prevalence of overweight and obesity between 1987 and 2001 among Danish adults. *Obes Res* 12(9), S. 1464-1472.
- Berg, A., Bischoff, S., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., Heintze, C., . . . Wirth, A. (2014). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. Martinsried: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin.
- Berry, D., Neal, M., Hall, E., Schwartz, T., Verbiest, S., Bonuck, K., . . . Stuebe, A. (10. 10 2013). Rationale, design, and methodology for the optimizing outcomes in women with gestational diabetes mellitus and their infants study. *BMC Pregnancy Childbirth* 13, S. 184.
- Beyuo, T., Obed, S., Adjepong-Yamoah, K., Bugyei, K., Oppong, S., & Marfoh, K. (06. 05 2015). Metformin versus Insulin in the Management of Pre-Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*, S. 10(5):e0125712.

- Bhat, M., Ramesha, K., Sarma, S., Menon, S., Sowmini, C., & Ganesh, S. (04 2010). Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries* 30(2), S. 91-96.
- Boomsma, C., Eijkemans, M., Hughes, E., Visser, G., & Fauser, B. (11 2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 12(6), S. 673–683.
- Brähler, E., Stöbel-Richter, Y., Huinink, J., & Glander, H. (06 2001). Zur Epidemiologie gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit in Ost- und Westdeutschland. *Reproduktionsmedizin* 17(3), S. 157-162.
- Brower, M., Brennan, K., Pall, M., & Azziz, R. (12 2013). The Severity of Menstrual Dysfunction as a Predictor of Insulin Resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 98(12), S. 1967-1971.
- Brunner, P., Dassinger, M., Doll, A., Eusemann, L., Hübner, K., Kober, M., . . . Sy, K. (2016). *Rote Liste 2016*. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH.
- Buchanan, T., Kjos, S., Schafer, U., Peters, R., Xiang, A., Byrne, J., . . . Montoro, M. (08 1998). Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(2), S. 99-106.
- Bühling, K., Stein, U., & Dudenhausen, W. (1998). Evaluation des 50 g-Glukose-Screeningtests a 1416 Schwangeren. *Geburtsh Frauenheilk* 58(2), S. 100-109.
- Bung, P., Artal, R., Khodiguian, N., & Kjos, S. (12 1991). Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 40(2), S. 182-185.
- Butt, A., & Chohan, M. (08 2016). Comparative efficacy of density gradient and swim-up methods of semen preparation in intrauterine insemination cycles. *J Pak Med Assoc* 66(8), S. 932-937.
- Camprubi Robles, M., Campoy, C., Garcia Fernandez, L., Lopez-Pedrosa, J., Rueda, R., & Martin, M. (13. 11 2015). Maternal Diabetes and Cognitive Performance in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10(11), S. e0142583.
- Casper, R., & Yanushpolsky, E. (04 2016). Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* 105(4), S. 867-872.

- Catalano, P., Kirwan, J., Haugel-de Mouzon, S., & King, J. (05 2003). Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 133(5 Suppl 2), S. 1674-1683.
- Catalano, P., Tyzbir, E., & Sims, E. (05 1990). Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 13(5), S. 478-482.
- Christianson, M., Wu, H., Zhao, Y., Yemini, M., Leong, M., & Shoham, Z. (03 2015). Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet* 32(3), S. 401-406.
- Clausen, T., Mathiesen, E., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D., Lauenborg, J., & Damm, P. (02 2008). High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31(2), S. 340–346.
- Cohen, J., Trounson, A., Dawson, K., Jones, H., Hazekamp, J., Nygren, K., & Hamberger, L. (09 2005). The early days of IVF outside the UK. *Hum Reprod Update* 11(5), S. 439-459.
- Cordero, L., Treuer, S., Landon, M., & Gabbe, S. (03 1998). Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152(3), S. 249-254.
- Coustan, D., Nelson, C., Carpenter, M., Carr, S., Rotondo, L., & Widness, J. (04 1989). Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 73(4), S. 557-561.
- Crawford, N., & Steiner, A. (03 2015). Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 42(1), S. 15-25.
- Deutsches IVF Register. (2015). *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie Jahrbuch 2014*. Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH.
- Deutsches IVF Register. (2016). *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie Jahrbuch 2015*. Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH.
- Diehl, K., Schneider, S., Bock, C., Maul, H., Kleinwechter, H., & Görig, T. (12. 01 2016). German gynecologists' experience with a universal screening for gestational diabetes mellitus in daily practice: A qualitative study. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 17(1), S. 10-15.

- Dornhorst, A., Paterson, C., Nicholls, J., Wadsworth, J., Chiu, D., Elkeles, R., . . . Beard, R. (11 1992). High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabetic Medicine* 9(9), S. 820-825.
- Duran, H., Morshedi, M., Kruger, T., & Oehninger, S. (07 2002). Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 8(4), S. 373–384.
- Ekbom, P., Damm, P., Feldt-Rasmussen, B., Feldt-Rasmussen, U., Jensen, D., & Mathiesen, E. (10 2008). Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 22(5), S. 297–302.
- Fachkommission Diabetes in Bayern e.V. (2009). *Gestationsdiabetes - Empfehlungen zum generellen Screening und zur Therapie*. München.
- Fachkommission Diabetes in Bayern e.V. (2012). *Gestationsdiabetes - Empfehlungen zum generellen Screening und zur Therapie*. München.
- Fadl, H., Östlund, I., Magnuson, A., & Hanson, U. (04 2010). Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 27(4), S. 436-441.
- Fauser, B., & Workshop-Group, T. R.-s. (01 2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19(1), S. 41-47.
- Finer, S., Mathews, C., Lowe, R., Smart, M., Hillman, S., Foo, L., . . . Hitman, G. (01 2015). Maternal Gestational Diabetes Is Associated With Genome-wide DNA Methylation Variation In Placenta And Cord Blood Of Exposed Offspring. *Hum Mol Genet* 24(11), S. 3021-3029.
- Fobker, M. (07 2014). Stability of glucose in plasma with different anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 52(7), S. 1057-1060.
- Fontana, R., & Torre, S. (02 2016). The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients* 8(2), S. 87.
- Freinkel, N., Cockcroft, D., Lewis, N., Gorman, L., Akazawa, S., Phillips, L., & Shambaugh, G. (12 1986). The 1986 McCollum award lecture. Fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis: the effects of increased concentrations of glucose, ketones, or somatomedin inhibitor during rat embryo culture. *Am J Clin Nutr* 44(6), S. 986–995.

- Freinkel, N., Metzger, B., Phelps, R., Dooley, S., Ogata, E., Radvany, R., & Belton, A. (06 1985). Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 34(2), S. 1-7.
- Gabbe, S. (08 1998). The gestational diabetes mellitus conferences. Three are history: focus on the fourth. *Diabetes Care* 21(2), S. B1-2.
- Garcia Carrapato, M. (2003). The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med* 31(1), S. 5-11.
- Geerlings, S. (02 2008). Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 31(1), S. 54–57.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (13. 04 2015). *Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete (Off-Label-Use)*. Abgerufen am 16. 04 2015 von Gemeinsamer Bundesausschuss: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (19. 07 2016). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). *Bundesanzeiger AT*, S. 37.
- Gesink Law, D., Maclehose, R., & Longnecker, M. (02 2007). Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 22(2), S. 414-420.
- Gewolb, I. (03 1996). Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res* 22(2), S. 201-211.
- Gilbert, J., & Dunlop, D. (08. 01 1949). Diabetic fertility, maternal mortality and foetal loss rate. *Br Med J* 1(4592), S. 48-51.
- Grischke, E., & Füchtenbusch, M. (2006). New Clinical Studies in Diagnostic and Pathogenesis of Diabetes Related to Pregnancy (GOM) Including Type I Diabetes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66(10), S. 937-938.
- Haas, J., Ophir, L., Barzilay, E., Yerushalmi, G., Yung, Y., Kedem, A., . . . Hourvitz, A. (06. 03 2014). GnRH agonist vs. hCG for triggering of ovulation-differential effects on gene expression in human granulosa cells. *PLoS One* 9(3), S. e90359.

- Han, X., Cui, H., Chen, X., Xie, W., & Chang, Y. (01 2015). Association of the glucokinase gene promoter polymorphism -30G > A (rs1799884) with gestational diabetes mellitus susceptibility: a case-control study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 292(2), S. 291-298.
- HAPO Study Cooperative Research Group. (07 2002). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 78(1), S. 69-77.
- Harper, L., Tita, A., & Biggio, J. (02 2015). The Institute of Medicine Guidelines for Gestational Weight Gain after a Diagnosis of Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol* 32(3), S. 239-246.
- Helseth, R., Salvesen, O., Stafne, S., Mørkved, S., Salvesen, K., & Carlsen, S. (10 2014). Gestational diabetes mellitus among Nordic Caucasian women: Prevalence and risk factors according to WHO and simplified IADPSG criteria. *Scand J Clin Lab Invest* 74(7), S. 620-628.
- Hoepelman, A., Meiland, R., & Geerlings, S. (10 2003). Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 22(2), S. 35-43.
- Hoet, J. (01 1954). Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes* 3(1), S. 1-12.
- Hopp, H., Vollert, W., Ragosch, V., Pritze, W., Ebert, A., Entezami, M., & Weitzel, H. (01 1995). Prevention of neonatal risk by general screening for diabetes in pregnancy, intensive diagnosis and subsequent therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55(1), S. 28-31.
- Huddleston, H., Cedars, M., Sohn, S., Giudice, L., & Fujimoto, V. (05 2010). Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 202(5), S. 413-419.
- Huhn, E., Fischer, T., Göbl, C., Todesco Bernasconi, M., Kreft, M., Kunze, M., . . . Hoesli, I. (12. 10 2016). Screening of gestational diabetes mellitus in early pregnancy by oral glucose tolerance test and glycosylated fibronectin: study protocol for an international, prospective, multicentre cohort trial. *BMJ Open* 6(10), S. e012115.
- Hurwitz, D., & Jensen, D. (07. 03 1946). Carbohydrate Metabolism in Normal Pregnancy. *N Engl J Med* 234, S. 327-329.

- Huypens, P., Sass, S., Wu, M., Dyckhoff, D., Tschöp, M., Theis, F., . . . Beckers, J. (05 2016). Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet* 48(5), S. 497-499.
- Ibáñez, L., Potau, N., Ferrer, A., Rodriguez-Hierro, F., Marcos, M., & De Zegher, F. (12 2002). Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 87(12), S. 5702-5705.
- Isa, A., Abu-Rafea, B., Alasiri, S., Binsaleh, S., Ismail, K., & Vilos, G. (10 2014). Age, body mass index, and number of previous trials: are they prognosticators of intra-uterine-insemination for infertility treatment? *Int J Fertil Steril* 8(3), S. 255-260.
- Jackson, W. (27. 09 1952). Studies in pre-diabetes. *Br Med J* 2(4786), S. 690-696.
- Jiménez-Cruz, A., Ortega Cisneros, A., & Bacardí Gascón, M. (01. 02 2014). Effect of gestational diabetes on adiposity indicators during the first 18 years. *Nutr Hosp* 29(2), S. 397 - 401.
- Jindal, S., & Liddie, J. (06 2014). Prevalence of Diabetes Mellitus in pregnancy and estimated impact of changing population trends in the evolving town of Milton Keynes, UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 99, S. 22-23.
- Ju, H., Rumbold, A., Willson, K., & Crowther, C. (30. 07 2008). Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 8, S. 31.
- Jungheim, E., Travieso, J., & Hopeman, M. (10 2013). Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev* 71(1), S. 3-8.
- Kanauchi, M. (10 2002). A new index of insulin sensitivity obtained from the oral glucose tolerance test applicable to advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(10), S. 1891-1892.
- Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (10. 01 2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 7(1), S. 1-7.
- Kaur, R., & Gupta, K. (04 2016). Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res* 6(2), S. 79-83.

- Kerner, W., & Brückel, J. (10 2013). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel - Praxisempfehlungen der DDG* 7(2), S. 103–240.
- Kleinwechter, H. (07 2014). Update 2014 zu Diabetes und Schwangerschaft. *Der Diabetologe* 10, S. 384-389.
- Kleinwechter, H., Demandt, N., & Schäfer-Graf, U. (05 2014). Prädisposition und Phänotypen des Gestationsdiabetes. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 139(21), S. 1123-1126.
- Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., . . . Sorger, M. (2011). *Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge*. Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
- Knochenhauer, E., Key, T., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L., & Azziz, R. (09 1998). Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 83(9), S. 3078-3082.
- Kompetenznetz Endokrinologie. (01. 08 2014). *Oraler Glukose Toleranztest*. Abgerufen am 01. 08 2014 von <http://www.die-hormon-spezialisten.de/Oraler-Glukose-Toleranztest.1831.0.html>
- Kühl, C., Hornnes, P., & Andersen, O. (06 1985). Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34(2), S. 66-70.
- La Vignera, S., Condorelli, R., Di Mauro, M., Lo Presti, D., Mongioi, L., Russo, G., & Calogero, A. (11 2015). Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Andrology* 3(6), S. 1082-1087.
- Lai, F., Johnson, J., Dover, D., & Kaul, P. (01 2016). Outcomes of singleton and twin pregnancies complicated by pre-existing diabetes and gestational diabetes: A population-based study in Alberta, Canada, 2005-11. *J Diabetes* 8(1), S. 45-55.
- Laios, K., Karamanou, M., Saridaki, Z., & Androutsos, G. (01 2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)* 11(1), S. 109-113.
- Legge, A., Bouzayen, R., Hamilton, L., & Young, D. (07 2014). The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 36(7), S. 613-619.

- Levenets, S., Novokhatskaya, S., & Sheludko, O. (04 2015). Risk factors and clinical peculiarities of secondary oligomenorrhea in adolescent girls. *Lik Sprava* 3(4), S. 128-131.
- Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B., . . . Zang, M. (06. 04 2011). AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab* 13(4), S. 376-388.
- Maayan-Metzger, A., Lubin, D., & Kuint, J. (2009). Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 96(2), S. 80-85.
- Makgoba, M., Savvidou, M., & Steer, P. (02 2012). An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG* 119(3), S. 276-282.
- Maman, E., Lunenfeld, E., Levy, A., Vardi, H., & Potashnik, G. (08 1998). Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 70(2), S. 240-245.
- Mantikou, E., Jonker, M., Wong, K., van Montfoort, A., de Jong, M., Breit, T., . . . Mastenbroek, S. (02 2016). Factors affecting the gene expression of in vitro cultured human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 31(2), S. 298-311.
- Marrs, R., Greene, J., & Stone, B. (06 2004). Potential factors affecting embryo survival and clinical outcome with cryopreserved pronuclear human embryos. *Am J Obstet Gynecol* 190(6), S. 1766-1771.
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. (09 1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22(9), S. 1462-1470.
- Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., & Turner, R. (07 1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7), S. 412-419.
- McNamara, K., & Isbister, G. (04 2015). Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdoses. *Intern Med J* 45(4), S. 402-408.
- Melnik, B. (19. 08 2016). The TRAIL to acne pathogenesis: let's focus on death pathways. *Exp Dermatol*, S. 10.1111/exd.13169.

- Mensink, G., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, S. 786–794.
- Metzger, B., Gabbe, S., Persson, B., Buchanan, T., Catalano, P., Damm, P., . . . Schmidt, M. (03 2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3), S. 676-682.
- Metzger, B., Lowe, L., Dyer, A., Trimble, E., Chaovarindr, U., Coustan, D., . . . Group, H. S. (8. 05 2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358(19), S. 1991-2002.
- Miller, H. (27. 09 1945). The Effect of the Prediabetic State on the Survival of the Fetus and the Birth Weight of the Newborn Infant. *N Engl J Med* 233, S. 376-378.
- Moghadam-Kia, S., & Werth, V. (03 2010). Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 49(3), S. 239–248.
- Mölder, A., Drury, S., Costen, N., Hartshorne, G., & Czanner, S. (02 2015). Semiautomated analysis of embryoscope images: Using localized variance of image intensity to detect embryo developmental stages. *Cytometry A* 87(2), S. 119-128.
- Morin-Papunen, L., Rantala, A., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., Hippeläinen, M., Perheentupa, A., . . . Tapanainen, J. (05 2012). Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5), S. 1492-1500.
- Murgia, C., Berria, R., Minerba, L., Mallocci, B., Daniele, C., Zedda, P., . . . Melis, G. (07 2006). Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia: Results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 29(7), S. 1713-1714.
- Negrato, C., & Gomes, M. (01. 05 2013). Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetol Metab Syndr* 5(1), S. 5-22.
- Nestler, J. (08 2002). Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. *Human Reproduction* 17(8), S. 1950–1953.

- Nicotra, F., Molinari, C., Dozio, N., Castiglioni, M., Ibrahim, B., Zambon, A., . . . Scavini, M. (09 2015). Screening for gestational diabetes in the Lombardy region: A population-based study. *Diabetes Metab* 41(4), S. 319-325.
- Nikas, G., Makrigiannakis, A., Hovatta, O., & Jones, H. J. (2000). Surface morphology of the human endometrium. Basic and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 900, S. 316-324.
- Norman, R., Wu, R., & Stankiewicz, M. (02. 02 2004). Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 180(3), S. 132-137.
- O'Sullivan, J. (25. 05 1961). Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *N Engl J Med* 264, S. 1082-1085.
- Olmos, P., Rigotti, A., Busso, D., Berkowitz, L., Santos, J., Borzone, G., . . . Mertens, N. (10 2014). Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 22(10), S. 2156-2163.
- Ong, K., Barter, P., & Waters, D. (04 2014). Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J* 167(4), S. 421-428.
- O'Sullivan, J., & Mahan, C. (05 1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13, S. 278-285.
- Owen, M., Doran, E., & Halestrap, A. (15. 06 2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 348(3), S. 607-614.
- Padmanabhan, S., McLean, M., & Cheung, N. (10 2014). Falling Insulin Requirements Are Associated With Adverse Obstetric Outcomes in Women With Preexisting Diabetes. *Diabetes Care* 37(10), S. 2685-2692.
- Panidis, D., Tziomalos, K., Chatzis, P., Papadakis, E., Delkos, D., Tsourdi, E., . . . Katsikis, I. (17. 01 2013). Association between menstrual cycle irregularities and endocrine and metabolic characteristics of the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 168(2), S. 145-152.
- Parantainen, J., Palomäki, O., Talolac, N., & Uotila, J. (06 2014). Clinical and sonographic risk factors and complications of shoulder dystocia – a case-control study with parity and gestational age matched controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 177, S. 110–114.

- Peppler, U., Thefeld, W., & Wincenty, U. (07 1978). Oral glucose tolerance test in women in relation to menstrual cycle. *Klin Wochenschr* 56(13), S. 659-669.
- Perna, R., Loughan, A., Le, J., & Tyson, K. (2015). Gestational Diabetes: Long-Term Central Nervous System Developmental and Cognitive Sequelae. *Appl Neuropsychol Child* 4(3), S. 217-220.
- Popova, P., Grineva, E., Gerasimov, A., Kravchuk, E., Ryazantseva, E., & Shelepova, E. (12 2015). The new combination of risk factors determining a high risk of gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 40(4), S. 239-247.
- Qin, J., Wang, H., Sheng, X., Liang, D., Tan, H., & Xia, J. (06 2015). Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 103(6), S. 1492-1508.
- Rackham, O., Paize, F., & Weindling, A. (07 2009). Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control. *Postgrad Med* 121(4), S. 26-32.
- Rao, R., Sen, S., Han, B., Ramadoss, S., & Chaudhuri, G. (2014). Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 814, S. 69-75.
- Ratner, R., Christophi, C., Metzger, B., Dabelea, D., Bennett, P., Pi-Sunyer, X., . . . Kahn, S. (12 2008). Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12), S. 4774-4779.
- Rechtssache 2 AZR 237/14, ECLI:DE:BAG:2015:260315.U.2AZR237.14.0 (Bundesarbeitsgericht 26. 03 2015). Abgerufen am 10. 03 2016 von <http://juris.bundesarbeitsgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bag&Art=en&nr=18048>
- Rechtssache C-506/06, ECLI:EU:C:2008:119 (Europäischer Gerichtshof 26. 02 2008). Abgerufen am 18. 02 2015 von <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=9ea7d0f130dedb0e452535844ee4a740ce5943fbf0db.e34KaxiLc3eQc40LaxqMbN4Obx0Pe0?text=&docid=72369&pageIndex=0&doclang=DE&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=237754>

- Reese, E., Leguizamon, G., & Wiznitzer, A. (23. 05 2009). Gestational diabetes; the need for a common ground. *Lancet* 373(9677), S. 1789–1797.
- Rieanrakwong, D., Laoharatchatathanin, T., Terashima, R., Yonezawa, T., Kurusu, S., Hasegawa, Y., & Kawaminami, M. (07 2016). Prolactin Suppression of Gonadotropin-Releasing Hormone Initiation of Mammary Gland Involution in Female Rats. *Endocrinology* 157(7), S. 2750-2758.
- Robertson, S., Jin, M., Yu, D., Moldenhauer, L., Davies, M., Hull, M., & Norman, R. (10 2016). Corticosteroid therapy in assisted reproduction - immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod* 31(10), S. 2164-2173.
- Schäfer, U., Vogel, M., Unger, M., Dupak, J., & Vetter, K. (1997). Zottenreifungsstörungen der Plazenta beim Gestationsdiabetes - in Abhängigkeit von mütterlichen und fetalen Parametern des Glukosestoffwechsels. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57(5), S. 241-245.
- Schindler, M., Eder, A., Gutknecht, D., & Bals-Pratsch, M. (09 2014). Gestationsdiabetes nach künstlicher Befruchtung als Risiko für Implantationsversagen und Aborte. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74, S. 34.
- Schliep, K., Mumford, S., Ahrens, K., Hotaling, J., Carrell, D., Link, M., . . . Hammoud, A. (02 2015). Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 103(2), S. 388-395.
- Schmidt, T., & Shinkai, K. (10 2015). Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol* 73(4), S. 672-690.
- Schwartz, N., Green, M., Yefet, E., & Nachum, Z. (12 2016). Modifiable risk factors for gestational diabetes recurrence. *Endocrine* 54(3), S. 714-722.
- Shand, A., Bell, J., McElduff, A., Morris, J., & Roberts, C. (06 2008). Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales. *Diabet Med* 25(6), S. 708-715.
- Shevell, T., Malone, F., Vidaver, J., Porter, T., Luthy, D., Comstock, C., . . . D'Alton, M. (11 2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 106(5 Pt 1), S. 1039-1045.
- Shrestha, D., La, X., & Feng, H. (06 2015). Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med* 3(10), S. 137.

- Sick, M., Reißmann, C., Eder, A., Gutknecht, D., & Bals-Pratsch, M. (2016). Früh einsetzender Gestationsdiabetes als Ursache für rezidivierende Spontanaborte. Schwangerschaftsausgang nach Abortdiagnostik und präkonzeptioneller Metformin-Therapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76, S. 10.1055/s-0036-1580646.
- Sinai Talaulikar, V., Tang, T., & Yasmin, E. (05 2016). Role of Metformin in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging Indications for Future. *Obstet Gynecol Surv* 71(5), S. 307-317.
- Sivalingam, V., Myers, J., Nicholas, S., Balen, A., & Crosbie, E. (11 2014). Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 20(6), S. 853-868.
- Somigliana, E., Paffoni, A., Busnelli, A., Filippi, F., Pagliardini, L., Vigano, P., & Vercellini, P. (07 2016). Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod* 31(7), S. 1390-1396.
- Somjen, D., Tordjman, K., Kohen, F., Baz, M., Razon, N., Ouaknine, G., & Stern, N. (05 1997). Combined beta FSH and beta LH response to TRH in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46(5), S. 555-562.
- Sparber, F. (12 2014). Langerhans cells: an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 12(12), S. 1107-1111.
- Speer, G., & Gahr, M. (2009). *Pädiatrie 3.Auflage*. Heidelberg: Springer Verlag Medizin.
- Steel, R., Mosley, J., & Smith, C. (15. 10 1979). Insulin and placenta: degradation and stabilization, binding to microvillous membrane receptors, and amino acid uptake. *Am J Obstet Gynecol* 135(4), S. 522-529.
- Stein, I., & Leventhal, M. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29(2), S. 181-191.
- Stephoe, P., & Edwards, R. (12. 08 1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2(8085), S. 366.
- Stern, J., Luke, B., Tobias, M., Gopal, D., Hornstein, M., & Diop, H. (06 2015). Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 103(6), S. 1438-1445.

- Stirrat, L., Denison, F., Love, C., Lindsay, R., & Reynolds, R. (02 2015). Screening and management of gestational diabetes mellitus in Scottish obstetric units: a national survey. *Scott Med J* 60(1), S. 37-43.
- Strauß, B., & Beyer, K. (04 2004). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 20 - Ungewollte Kinderlosigkeit*. Berlin: Robert Koch Institut.
- Süttlerin, S., & Hoßmann, I. (2007). *Ungewollt kinderlos- Was kann die moderne Medizin gegen den Kindermangel in Deutschland tun?* Berlin: Berlin Institut für Bevölkerung und Entwicklung.
- Tang, J., Foster, K., Pumarino, J., Ackermann, R., Peaceman, A., & Cameron, K. (07 2015). Perspectives on prevention of type 2 diabetes after gestational diabetes: a qualitative study of Hispanic, African-American and White women. *Matern Child Health J* 19(7), S. 1526-1534.
- Tang, T., Glanville, J., Orsi, N., Barth, J., & Balen, A. (06 2006). The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 21(6), S. 1416-1425.
- Tobias, D., Chavarro, J., Williams, M., Buck Louis, G., Hu, F., Rich-Edwards, J., . . . Zhang, C. (15. 10 2013). History of infertility and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective analysis of 40,773 pregnancies. *Am J Epidemiol* 178(8), S. 1219-1225.
- Tobias, D., Gaskins, A., Missmer, S., Hu, F., Manson, J., Buck Louis, G., . . . Chavarro, J. (04 2015). History of infertility and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia* 58(4), S. 707-715.
- Vahratian, A., & Smith, Y. (07 2009). Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? *Hum Reprod* 24(7), S. 1532-1537.
- van Rooij, I., Broekmans, F., te Velde, E., Fauser, B., Bancsi, L., de Jong, F., & Themmen, A. (12 2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 17(12), S. 3065-3071.
- Vinturache, A., Moledina, N., McDonald, S., Slater, D., & Tough, S. (20. 12 2014). Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy Childbirth* 14, S. 422.
- Von Mering, J., & Minkowski, O. (1890). Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm* 26, S. 371–387.

- Wade, J., Maclachlan, V., & Kovacs, G. (10 2015). The success rate of IVF has significantly improved over the last decade. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55(5), S. 473–476.
- Wang, C., Li, J., Xue, H., Li, Y., Huang, J., Mai, J., . . . Gu, D. (03 2015). Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: Contributions of overweight and obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 107(3), S. 424-432.
- Weiss, P., Haeusler, M., Kainer, F., Pürstner, P., & Haas, J. (04 1998). Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 178(4), S. 830-835.
- Weiss, P., Walcher, W., & Scholz, H. (1988). Gestational Diabetes: A Survey and the Graz Approach to Diagnosis and Therapy. *Gestational Diabetes*, S. 1-55.
- Wen, J., Jiang, J., Ding, C., Dai, J., Liu, Y., Xia, Y., . . . Hu, Z. (06 2012). Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 97(6), S. 1331-1337.
- West, J., Lawlor, D., Fairley, L., & Wright, J. (19. 06 2014). Differences in socioeconomic position, lifestyle and health-related pregnancy characteristics between Pakistani and White British women in the Born in Bradford prospective cohort study: the influence of the woman's, her partner's and their parents' place. *BMJ Open* 4(6), S. e004805.
- Wildt, L., & Licht, P. (2014). Endokrinologie der Schwangerschaft. In F. Leidenberger, T. Strowitzki, & O. Ortmann, *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte* (S. 431-468). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Wilkerson, H., & Remein, Q. (07 1957). Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy; the significance of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 6(4), S. 324-329.
- Williams, T., Mortada, R., & Porter, S. (15. 07 2016). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician* 94(2), S. 106-113.
- Wise, L., Rothman, K., Mikkelsen, E., Sørensen, H., Riis, A., & Hatch, E. (01 2010). An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 25(1), S. 253-264.
- Wright, C., Rifas-Shiman, S., Rich-Edwards, J., Taveras, E., Gillman, M., & Oken, E. (02 2009). Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens* 22(2), S. 215-220.

- Yang, X., Li, Y., Li, C., & Zhang, W. (02 2014). Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. *Fertil Steril* 101(2), S. 385-391.
- Yoger, Y., & Visser, G. (04 2009). Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 14(2), S. 77–84.
- Zheng, N., Guo, X., Lv, W., Chen, X., & Feng, G. (08 2013). Characterization of the vaginal fungal flora in pregnant diabetic women by 18S rRNA sequencing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(8), S. 1031-1040.

10 Anlagen

10.1 Ethikvotum der Universität Regensburg



Universität Regensburg

Eingegangen

12. Feb. 2014

FAKULTÄT
MEDIZIN

Ethikkommission

Ethikkommission · Universitätsklinikum · D-93042 Regensburg

Profertilita

Frau Prof. Dr. Bals-Pratsch/

Frau Magdalena Schindler

Hildegard-von-Bingen-Str. 1

93053 Regensburg

Prof. Dr. Christian Stroszczynski, Vorsitzender

Rechtsanwalt Jan von Hassel, Geschäftsführer

Geschäftsstelle:

Telefon +49 941 944-5380

Telefax +49 941 944-5388

Postanschrift:

Universitätsklinikum

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

D-93053 Regensburg

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de

<http://ethikkommission.uni-regensburg.de>

Unser Zeichen: **14-101-0006**

23.01.2014

Votum der Ethikkommission

für das

Forschungsvorhaben:

Diagnostik und Behandlung des früh einsetzenden Gestationsdiabetes (FREG) während des Implantationsfensters bei ART

Antragsteller:

Magdalena Schindler, Profertilita, Frau Prof. Dr. Bals-Pratsch/, Regensburg

Prüfstelle:

Profertilita Frau Prof. Bals-Pratsch, Hildegard-von-Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg

Die Ethikkommission an der Universität Regensburg erteilt eine zustimmende Bewertung für die Durchführung der o.g. klinischen Prüfung.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in Ihrer Sitzung am 23.01.2014 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der im Anhang aufgeführten Unterlagen beraten. Es ergeben sich daraus keine berufsethischen oder rechtlichen Einwände gegen die vorgelegte Studie.

Es wird auf folgendes grundsätzlich und allgemein hingewiesen:

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von Somerset West / Südafrika 1996 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten.
3. Alle Änderungen oder Erweiterungen in Protokoll sowie der Patienteninformation und -einwilligung sind schriftlich der Ethikkommission mitzuteilen. Die Korrekturen sind in der jeweils überarbeiteten Version

deutlich kenntlich zu machen.

4. Die Ethikkommission erwartet, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse (u.a. alle Todesfälle), die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können, unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Antragstellers geschehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen-Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.
5. Der Ethikkommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.
6. Jeder Wechsel im Prüfpersonal ist der Ethikkommission unverzüglich und wenn möglich rechtzeitig im Voraus mitzuteilen. Verlässt ein Antragsteller den Zuständigkeitsbereich dieser Ethikkommission, so stellt dies stets eine bewertungspflichtige Änderung des Forschungsvorhabens dar, für die die Ethikkommission rechtzeitig und im Voraus ins Benehmen zu setzen ist. Dasselbe gilt für wesentliche Änderungen an der Prüfstelle.
7. Studienunterlagen sind jederzeit sorgfältig aufzubewahren.
8. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß der ICH/GCP-Richtlinien.
9. Falls kein gesetzlicher Kostenbefreiungstatbestand greift, wird ein gesonderter Kostenbescheid für die Gebühren und Auslagen der Ethikkommission ergehen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Joachim Hahn
(stellvertr. Vorsitzender)

Prof. Dr. Christian Stroszczyński
Vorsitzender der Ethikkommission

Anlagen:

Liste der eingereichten Unterlagen (Anlage 1)

Mitglieder der Ethikkommission, die an der Entscheidung mitgewirkt haben (Anlage 2)

10.2 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Bals-Pratsch für die Überlassung des spannenden Themas, ihre wissenschaftliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation und die konstruktive Kritik. Ich möchte mich dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, einen freien Vortrag über das Thema meiner Dissertation auf dem 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vom 8. -11. Oktober 2014 in München zu halten. Der Abstract meiner Dissertation wurde als einer der besten 70 Abstracts ausgewählt und wurde als freier Vortrag gehalten.

Außerdem gilt mein Dank der „FREG“-Arbeitsgruppe, die mich bei der Bearbeitung durch zielführende Diskussionen unterstützt hat.

Herrn Florian Zeman (M. Sc., Regensburg) danke ich ganz herzlich für die statistische Auswertung der anonymisierten Daten.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und meinem Freund für die viele Geduld, das Verständnis und die Motivierung danken.